

ANEX I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IDELVION 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

IDELVION 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

IDELVION 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

IDELVION 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

IDELVION 3500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IDELVION 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. rekombinowanego białka fuzyjnego wiążącego czynnik krzepnięcia IX z albuminą (RIX-FP), (albutrepenonakogu alfa). Po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 100 j.m. / ml albutrepenonakogu alfa.

IDELVION 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. rekombinowanego białka fuzyjnego wiążącego czynnik krzepnięcia IX z albuminą (RIX-FP), (albutrepenonakogu alfa). Po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 200 j.m. / ml albutrepenonakogu alfa.

IDELVION 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. rekombinowanego białka fuzyjnego wiążącego czynnik krzepnięcia IX z albuminą (RIX-FP), (albutrepenonakogu alfa). Po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m. / ml albutrepenonakogu alfa.

IDELVION 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. rekombinowanego białka fuzyjnego wiążącego czynnik krzepnięcia IX z albuminą (RIX-FP), (albutrepenonakogu alfa). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m. / ml albutrepenonakogu alfa.

IDELVION 3500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 3500 j.m. rekombinowanego białka fuzyjnego wiążącego czynnik krzepnięcia IX z albuminą (RIX-FP), (albutrepenonakogu alfa). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 700 j.m. / ml albutrepenonakogu alfa.

Aktywność (j.m.) jest określana przy użyciu zgodnie z Farmakopeą Europejską jednostopniowego testu wykrzepiania. Swoista aktywność produktu leczniczego IDELVION wynosi około 54-85 j.m./mg białka.

Albutrepenonakog alfa jest oczyszczonym białkiem wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA opartej na genetycznym połączeniu rekombinowanej albuminy z rekombinowanym czynnikiem IX. Genetyczna fuzja cDNA ludzkiej albuminy z cDNA ludzkiego

czynnika krzepnięcia IX umożliwia produkcję pojedynczych rekombinowanych białek i zapewnia jednorodność produktu poprzez uniknięcie chemicznej koniugacji. Porcja rekombinowanego czynnika IX jest identyczna z formą alleliczną Thr148 czynnika IX pochodzącego z osocza. Rozszczepialny łącznik pomiędzy rekombinowanym czynnikiem IX a cząsteczkami albuminy pochodzi z endogennego „peptydu aktywującego” w natywnym czynniku IX.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka 250 j.m., 500 j.m. lub 1000 j.m. po rekonstytucji zawiera 4,3 mg sodu.

Każda fiolka 2000 j.m. lub 3500 j.m. po rekonstytucji zawiera 8,6 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek o zabarwieniu bladeżółtym do białego i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

pH: 6,6-7,2

Osmolalność:

IDELVION 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
175 - 215 mOsm / kg.

IDELVION 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
260 - 300 mOsm / kg.

IDELVION 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
260 - 300 mOsm / kg.

IDELVION 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
260 - 300 mOsm / kg.

IDELVION 3500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
260 - 300 mOsm / kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

IDELVION może być stosowanych we wszystkich grupach wiekowych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii B.

Pacjenci uprzednio nie poddawani leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania IDELVION u pacjentów wcześniej nieleczonych nie zostały jak dotąd potwierdzone.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu IX czynnika, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstości powtarzania wlewów. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie IX czynnika krzepnięcia, co przejawia się różnymi okresami półtrwania oraz różnicami w odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności IX czynnika w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu wykrzepiania *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika aPTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Oznaczenie za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania przy użyciu kaolinowego odczynnika aPTT lub odczynnika Acitin FS aPTT prawdopodobnie spowoduje niedoszacowanie poziomu aktywności. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i/lub odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru IX czynnika krzepnięcia krwi, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba podawanych pacjentowi jednostek IX czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla produktów IX czynnika. Aktywność IX czynnika w osoczu jest wyrażana jako odsetek (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu zawartości IX czynnika w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała powinna podwyższyć poziom krążącego czynnika IX w osoczu średnio o 1,3 j.m./dl (1,3% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat oraz o 1,0 j.m./dl (1,0% normalnej aktywności) u pacjentów w wieku < 12 lat. Wymaganą dawkę oblicza się przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (% normalnej aktywności lub j.m./dl) x {odwrotność obserwowanego odzysku (j.m./kg na j.m./dl)}

Spodziewany wzrost czynnika IX (j.m./dl lub % normalnej aktywności) = dawka (j.m.) x odzysk (j.m./dl na j.m./kg)/masa ciała (kg)

Dawka i częstość podawania powinny zawsze być indywidualnie dobrane w zależności od skuteczności klinicznej u poszczególnych pacjentów.

Pacjenci w wieku poniżej 12 lat

Dla odzysku przyrostowego o wartości 1 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób:
Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 1 dl/kg

Przykład

1. U pacjenta o masie 20 kg z ciężką hemofilią B wymagana jest szczytowa wartość wynosząca 50% wartości prawidłowej. Odpowiednia dawka wynosiłaby 20 kg x 50 j.m./dl x 1 dl/kg = 1000 j.m.

2. Dawka IDELVION wynosząca 1000 j.m. podana pacjentowi o masie 25 kg powinna po wstrzyknięciu spowodować szczytowy wzrost poziomu czynnika IX wynoszący $1000 \text{ j.m./25 kg} \times 1,0 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)} = 40 \text{ j.m./dl}$ (40% aktywności prawidłowej).

Pacjenci w wieku powyżej 12 lat

Dla odzysku przyrostowego o wartości 1,3 j.m./dl na 1 j.m./kg, dawkę oblicza się w następujący sposób:

Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika IX (j.m./dl) x 0,77 dl/kg

Przykład

3. U pacjenta o masie 80 kg z ciężką hemofilią B wymagana jest szczytowa wartość wynosząca 50% wartości prawidłowej . Odpowiednia dawka wynosiłaby $80 \text{ kg} \times 50 \text{ j.m./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ j.m.}$
4. Dawka IDELVION wynosząca 2000 j.m. podana pacjentowi o masie 80 kg powinna po wstrzyknięciu spowodować szczytowy wzrost poziomu czynnika IX wynoszący $2000 \text{ j.m.} \times 1,3 \text{ (j.m./dl na j.m./kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ j.m./dl}$ (32,5% aktywności prawidłowej).

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszyć się poniżej podanych poziomów aktywności w osoczu (w % aktywności prawidłowej lub w j.m./dl) w danym okresie czasu. Poniższa tabela może być wykorzystywana jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w przypadkach krwawień i po zabiegach chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
<u>Krwotok</u> Niewielkie lub umiarkowane krwawienie do stawów, mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego) lub z jamy ustnej	30-60	Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości krwawień. Podanie dawki podtrzymującej po 24-72 godzinach może być potrzebne przy utrzymującym się krwawieniu.
<u>Znaczny krwotok</u> Krwawienia zagrażające życiu, krwawienie do mięśni głębokich, włącznie z mięśniem biodrowo-lędźwiowym	60-100	Powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godziny, a następnie stosować raz w tygodniu dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<u>Małe zabiegi chirurgiczne</u> (Włączając nieskomplikowaną ekstrakcję zęba)	50-80 (poziom początkowy)	Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości małych zabiegów chirurgicznych. W razie potrzeby można podać po 24-72 godzinach dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<u>Duże zabiegi chirurgiczne</u>	60-100 (poziom początkowy)	Powtarzać co 24-72 godziny przez pierwszy tydzień, a następnie 1-2 razy w tygodniu podawać dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.

Profilaktyka

Dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 j.m. / kg raz w tygodniu.

Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m./kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu (patrz punkt 5.1).

W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy pomiędzy dawkami lub wyższe dawki.

Po wystąpieniu epizodów krwawienia w trakcie profilaktyki, pacjenci powinni jak tylko możliwe trzymać się dawkowania zalecanego w profilaktyce z dwiema dawkami IDELVIONU podanymi w odstępie co najmniej 24 godzin, ale dłuższym jeśli jest uznawany za odpowiedni dla pacjenta.

Dzieci i młodzież

W rutynowej profilaktyce zalecany schemat dawkowania to 35 do 50 j.m./kg raz w tygodniu (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt po rekonstytucji powinien być wstrzyknięty powoli dożylnie, z szybkością zapewniającą komfort pacjenta, wynoszącą maksymalnie 5 ml/min.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona alergia na białko chomika.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podanego produktu.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego IDELVION możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białka chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja. Zaleca się rozpoczęcie podawania czynnika IX pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.

Inhibitory

W czasie stosowania produktu leczniczego IDELVION w terapii zastępczej w leczeniu hemofilii B odnotowano wytwarzanie się inhibitorów czynnika IX. Po wielokrotnym podawaniu produktów ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, należy u pacjentów monitorować powstawanie przeciwciał

neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczane w jednostkach Bethesda (BU, ang. Bethesda Units), za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze zgłaszano przypadki wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX, a wystąpieniem reakcji alergicznych. Z tego względu pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne należy kontrolować na obecność inhibitora. Należy wziąć pod uwagę, iż u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika IX może wystąpić zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej po kolejnym podaniu czynnika IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu produktów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zatorowość

Ze względu na potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, noworodków oraz pacjentów z grup ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) należy prowadzić nadzór kliniczny w kierunku wystąpienia wczesnych oznak wykrzepiania i koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z powyższych sytuacji należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu leczniczego IDELVION przewyższają ryzyko związane z powyższymi komplikacjami.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych terapia substytucyjna za pomocą czynnika IX może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z zastosowaniem cewnika

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego IDELVION nie uczestniczyli pacjenci w wieku 65 lub więcej lat. Nie są dostępne informacje, czy pacjenci w podeszłym wieku reagują na lek inaczej niż pacjenci młodszy.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IDELVION w indukcji tolerancji immunologicznej nie zostały określone.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera do 8,6 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,4% maksymalnego zalecanego przez WHO dziennego spożycia, które wynosi 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika IX w czasie ciąży i karmienia piersią.

Dlatego też czynnik IX należy podawać kobietom w ciąży i w okresie karmienia piersią wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

Płodność

Brak informacji o wpływie czynnika IX na płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

IDELVION nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym). W niektórych przypadkach dochodziło do progresji tych reakcji do ciężkiej anafilaksji; zdarzenia te miały miejsce w ścisłym związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX (patrz również punkt 4.4). Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku chomika, powiązane z reakcjami nadwrażliwości.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Objawem świadczącym o obecności inhibitorów jest niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Rozwój inhibitorów zaobserwowano w trwającym badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. Rozwój inhibitorów zaobserwowano u wcześniej leczonych pacjentów po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego IDELVION.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX; ryzyko to jest większe w przypadku preparatów niskooczyszczonych. Stosowanie niskooczyszczonych produktów zawierających czynnik IX wiązało się z przypadkami zawału serca, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatoru płucnego. Stosowanie wysokooczyszczonego czynnika IX rzadko wiąże się z działaniami niepożądanymi tego rodzaju.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA. Częstości zdarzeń występowania działań niepożądanych oparte są na pięciu otwartych badaniach klinicznych z udziałem 114 pacjentów.

Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynnika IX/ rozwój inhibitora	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
	Wyprysk	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

W trwającym badaniu klinicznym u jednego z pacjentów wcześniej nieleczonych (PUP) wytworzyło się wysokie miano inhibitora czynnika IX. Dane dotyczące częstości występowania inhibitora u pacjentów wcześniej nieleczonych są niewystarczające.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

Nie zgłaszano objawów przedawkowania produktu leczniczego IDELVION.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04

Mechanizm działania

Czynnik krzepnięcia krwi IX to jednołańcuchowa glikoproteina o masie cząsteczkowej około 68.000 daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K i jest syntetyzowany w wątrobie.

Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu. Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia zastępcza powoduje podwyższenie poziomu czynnika IX w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

Należy zwrócić uwagę że ABR (roczna częstość krwawień) jest nieporównywalna pomiędzy różnymi stężeniami czynnika i różnymi badaniami klinicznymi.

Albutrepenonakog alfa jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania substancji albutrepenonakog alfa i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX (patrz punkt 5.2).

Albutrepenonakog alfa pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia.

Ogólne informacje o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie

W fazie 1/2 badań oceniano skuteczność leczenia i zapobiegania epizodom krwawienia z zastosowaniem rIX-FP u 17 pacjentów (w wieku 13-46 lat), 13 pacjentów w ramieniu profilaktycznym otrzymywało cotygodniową profilaktykę lekiem IDELVION przez około 11 miesięcy, a 4 osoby w ramieniu leczenia na żądanie otrzymywały IDELVION po wystąpieniu przypadków krwawienia. Leczenie wszystkich 85 epizodów krwawienia zakończone zostało sukcesem po zastosowaniu 1 lub 2 dawek IDELVION.

Skuteczność IDELVION została oceniona w otwartej niekontrolowanej części fazy 2/3 badań, w której łącznie 63 uprzednio leczonych mężczyzn pomiędzy 12 a 61 rokiem życia otrzymywało IDELVION albo w profilaktyce stosowanej raz na 7-, 10- i/lub 14 dni i/lub w leczeniu epizodów krwawienia w oparciu o zasadę na żądanie. Wszyscy uczestnicy mieli ciężką (poziom FIX < 1%) lub umiarkowaną ciężką (poziom FIX ≤ 2%) hemofilię typu B. Czterdziestu uprzednio leczonych pacjentów otrzymywało IDELVION w profilaktyce.

Pacjenci, którzy otrzymali leczenie profilaktyczne rozpoczynali od dawkowania 35-50 j.m./kg raz w tygodniu. Podgrupa pacjentów była przestawiona na wydłużone 10- lub 14-dniowe przerwy w leczeniu z zalecaną, indywidualnie dostosowywaną dawką 75 j.m./kg. 21 uprzednio leczonych pacjentów (PTPs) w profilaktyce z 14 dniowymi przerwami pozostawało w dodatkowym okresie leczenia przez 98 do 575 (mediana 386) dni. Spośród tych pacjentów, 8 (38%) doświadczyło przynajmniej jednego krwawienia podczas profilaktyki z przerwami 14 dniowymi, podczas gdy nie mieli oni żadnych krwawień w profilaktyce z przerwami 7 dniowymi. Mediana rocznej częstości krwawień (ABR) w profilaktyce z przerwami 7 dniowymi z produktem leczniczym IDELVION dla wszystkich krwawień wynosiła 0,0 (zakres 0-6) i w profilaktyce z przerwami 14 dniowymi wynosiła 1,08 (zakres 0-9,1).

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo rutynowego leczenia profilaktycznego przez okres do 5 lat została potwierdzona w otwartym badaniu rozszerzonym. W badaniu tym łącznie 59 PTPs ≥ 12 roku życia (54 dorosłych i 5 nastolatków) otrzymywało IDELVION profilaktycznie i/lub na żądanie, w celu leczenia epizodów krwawienia.

Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne, kontynuowali lub rozpoczęli leczenie od 35-50 j.m./kg raz w tygodniu. Podgrupa pacjentów przeszła na wydłużone przerwy w leczeniu (10, 14 lub 21 dni) z zalecaną dawką 75 j.m./kg (co 10 lub 14 dni) lub 100 j.m./kg (co 21 dni). Pod koniec badania 14 PTPs (24%) stosowało 7 dniowe przerwy, a 11 (19%), 25 (42%) i 9 (15%) pozostało na wydłużonych przerwach w leczeniu profilaktycznym, wynoszących odpowiednio 10, 14 i 21 dni. Podczas badania 2 PTPs (18%) pozostających w schemacie 21-dniowym przeszło z powrotem na częstsze dawkowanie, ze względu na nasilone powikłania krwotoczne. Szacowana mediana rocznych częstości krwawień (ABR) w profilaktyce 7-, 14- i 21-dniowej z zastosowaniem produktu leczniczego IDELVION, dla wszystkich krwawień, wynosiła odpowiednio 1,3 (zakres 0–8), 0,9 (zakres 0–13) i 0,3 (zakres 0–5).

Obecnie dostępne informacje uzasadniają wydłużenie przerw w leczeniu dla niektórych pacjentów pomimo potencjalnie zwiększonego ryzyka krwawień w porównaniu do schematu z przerwami 1 tygodniowymi.

Profilaktyka i kontrola krwawień u PTPs poniżej 12 roku życia.

Skuteczność produktu IDELVION została oceniona w badaniach fazy 3, u 27 uprzednio leczonych chłopców w wieku 1 do 10 lat (mediana wieku 6 lat) w tym 12 pacjentów \leq 6 lat, którzy otrzymywali IDELVION w profilaktyce i kontroli epizodów krwawień. Wszystkie 27 osób otrzymało leczenie otrzymywało leczenie profilaktyczne produktem leczniczym IDELVION w odstępach tygodniowych przez średni czas trwania badania 13,1 miesiący (9, 18 miesiący).

Ze 106 epizodów krwawienia, większość (94; 88,7%) było leczonych pojedynczym wstrzyknięciem, 103; 97,2% było leczonych 1-2 wstrzyknięciami. Skuteczność hemostatyczna w opanowaniu krwawień została oceniona jako znakomita lub dobra w 96% wszystkich leczonych epizodów krwawienia.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo rutynowego leczenia profilaktycznego przez okres do 5 lat została potwierdzona w otwartym badaniu dodatkowym.. W badaniu łącznie 24 PTP <12 lat PTP otrzymało IDELVION profilaktycznie i/lub na żądanie, w celu leczenia epizodów krwawienia. Pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne kontynuowali dawkę 35-50 j.m./kg raz w tygodniu. Podgrupa pacjentów przeszła na wydłużone przerwy w leczeniu (10 lub 14 dni) z zalecaną dawką 75 j.m./kg. Pod koniec badania 17 PTPs (71%) stosowało 7 dniowe przerwy, a łącznie 3 (12%) i 4 (17%) PTPs pozostało na wydłużonych przerwach w leczeniu profilaktycznym, wynoszących odpowiednio 10 i 14 dni. Podczas badania 4 PTPs (50%) pozostających w schemacie 14-dniowym przeszło z powrotem na częstsze dawkowanie, ze względu na nasilone powikłania krwotoczne. Szacowana mediana rocznych częstości krwawień (ABR) w profilaktyce 7- i 14-dniowej z zastosowaniem produktu leczniczego IDELVION, dla wszystkich krwawień, wynosiła odpowiednio 2,0 (zakres 0-14) i 5,6 (zakres 0-8).

Postępowanie okołoperacyjne

Bezpieczeństwo i skuteczność w okresie okołoperacyjnym oceniano w dwóch głównych badaniach fazy 3 i długoterminowym badaniu dodatkowym. Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o protokoły z 30 operacji przeprowadzonych u 21 pacjentów w wieku od 5 do 58 lat poddawanych dużym lub niewielkim zabiegom chirurgicznym, stomatologicznym lub innym inwazyjnym procedurom chirurgicznym. Dawkowanie zostało zindywidualizowane na podstawie PK pacjenta i odpowiedzi klinicznej na leczenie. Pojedynczy bolus przedoperacyjny w zakresie od 14 do 163 j.m./kg zastosowano w przypadku 96,7% (n = 29) operacji. Skuteczność hemostazy oceniono jako doskonałą lub dobrą we wszystkich ocenianych procedurach. W 14-dniowym okresie pooperacyjnym pacjenci otrzymywali od 0 do 11 infuzji i łącznie dawki w zakresie od 0 do 444 j.m./kg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła konieczność dostarczania wyników badań zastosowania leku IDELVION u uprzednio nie leczonych pacjentów w leczeniu i profilaktyce krwawień hemofilii typu B. (patrz punkt.4.2 (Dzieci i młodzież)).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Farmakokinetykę (PK) produktu IDELVION oceniano po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki wynoszącej 25, 50 i 75 j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne po pojedynczym wstrzyknięciu dawki IDELVION wynoszącej 50 j.m./kg (patrz tabela poniżej) oparto na aktywności czynnika IX w osoczu oznaczanej za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania. Średnia aktywność czynnika IX w dniu 7 i w dniu 14 po podaniu pojedynczej dawki IDELVIONU- 50 j.m./kg wynosiła odpowiednio 13,76% i 6,10%. Powtórne oceny parametrów PK wykonywane w czasie do 30 tygodni wykazały stabilny profil farmakokinetyczny, a odzysk przyrostowy pozostał stały w czasie. W badaniach klinicznych uzyskiwano minimalne poziomy 5-10% pozwalające osiągnąć kontrolę krwawień w profilaktyce. Symulacje PK sugerują że czas potrzebny do osiągnięcia 5% aktywności FIX w osoczu po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m. / kg produktu leczniczego IDELVION wynosi odpowiednio 12,5 dnia u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne dla pacjentów z ciężką hemofilią (mediana, (minimum, maksimum)) po pojedynczym wstrzyknięciu IDELVION u dorosłych

parametry PK	50 j.m./kg (N=22)
IR ^a (IU/dl)/(IU/kg)	1,18 (0,86; 1,86)
C _{max} ^a (IU/dl)	62,7 (40,5; 87,0)
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	6638 (2810; 9921)
Eliminacja t _{1/2} (h)	95,3(51,5; 135,7)
CL (ml/h/kg)	0,875 (0,748; 1,294)

a = skorygowane o poziomy wyjściowe

IR = odzysk przyrostowy; AUC = pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu; CL = klirens przeliczany na masę ciała; Eliminacja (t_{1/2}) = okres półtrwania w fazie eliminacji

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne produktu IDELVION oceniano u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) oraz u dzieci (w wieku od 1 roku do mniej niż 12 lat), po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki wynoszącej 50 j.m./kg. Parametry PK (przedstawione poniżej) oceniano na podstawie osoczowej aktywności czynnika IX w czasie, oznaczanej za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania.

Porównanie parametrów farmakokinetycznych IDELVION według kategorii wiekowych (mediana (minimum, maksimum)) po pojedynczym wstrzyknięciu IDELVION (50 j.m./kg)

Parametry PK	1 do <6 lat (N=12)	6 do <12 lat (N=15)	12 do <18 lat (N=5)
IR ^a (IU/dl)/(IU/kg)	0,968 (0,660; 1,280)	1,07 (0,70; 1,47)	1,11 (0,84; 1,61)
C _{max} ^a (IU/dl)	48,2 (33,0; 64,0)	50,5 (34,9; 73,6)	55,3 (40,5; 80,3)
AUC _{0-inf} (h*IU/dl)	4301 (2900; 8263)	4718 (3212; 7720)	4804 (2810; 9595)
Eliminacja 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 = skorygowane o poziomy wyjściowe

IR = odzysk przyrostowy; AUC = pole powierzchni pod krzywą na wykresie aktywności czynnika IX w zależności od czasu; CL = klirens przeliczany na masę ciała; Eliminacja (t_{1/2}) = okres półtrwania w fazie eliminacji

W badaniach klinicznych uzyskiwano minimalne poziomy 5-10% pozwalające osiągnąć kontrolę krwawień w profilaktyce. Symulacje PK sugerują, że czas potrzebny do osiągnięcia 5% aktywności FIX w osoczu po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m. / kg wynosi 7 dni dla 1- <6 lat, 9 dni dla 6- <12 lat i 11 dni dla 12- <18 lat po zastosowaniu produktu leczniczego IDELVION.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, trombogeniczności i tolerancji miejscowej nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Trójsodowy cytrynian dwuwodny,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Sacharoza,
Chlorowodorowy kwas (do ustalania pH)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Należy używać tylko załączonych zestawów do iniekcji, ponieważ adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX do wewnętrznych powierzchni niektórych zestawów do wstrzykiwań może prowadzić do niepowodzenia terapii.

6.3. Okres ważności

250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m. oraz 2000 j.m.: 36 miesięcy

3500 j.m.: 30 miesięcy

Po rekonstytucji stabilność fizyczna i chemiczna utrzymuje się w temperaturze 2-25°C przez 8 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas przechowywania produktu rekonstruowanego i warunki w jakich to przechowywania się odbywa wraz z tego konsekwencjami ponosi użytkownik.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

IDELVION 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (250 j.m.) w fiolce 6 ml (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

IDELVION 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (500 j.m.) w fiolce 6 ml (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

IDELVION 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (1000 j.m.) w fiolce 6 ml (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

IDELVION 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (2000 j.m.) w fiolce 10 ml (szkło typu I) 10, z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

IDELVION 3500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (3500 j.m.) w fiolce 10 ml (szkło typu I) 10, z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (tworzywo sztuczne) i nasadką (aluminium).

Opakowania

Każde opakowanie zawiera:

IDELVION 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Jedno opakowanie wewnętrzne zawierające:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

IDELVION 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Jedno opakowanie wewnętrzne zawierające:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

IDELVION 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Jedno opakowanie wewnętrzne zawierające:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

IDELVION 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Jedno opakowanie wewnętrzne zawierające:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

IDELVION 3500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Jedno opakowanie wewnętrzne zawierające:

- 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
- 1 zestaw do wkłucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

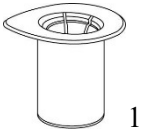
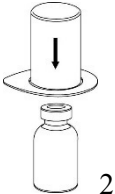
6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania


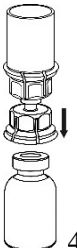
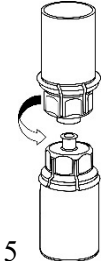


Informacje ogólne

- Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, o zabarwieniu żółtym do bezbarwnego. Produkt po rekonstytucji
- Należy bardzo dokładnie obejrzeć po przefiltrowaniu / wprowadzeniu do strzykawki (patrz niżej), oraz przed podaniem pod względem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia.
- Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.
- Proces rekonstytucji oraz pobierania produktu powinien się odbywać w warunkach aseptycznych.

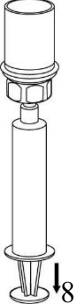

Rekonstytucja

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej (poniżej 25°C). Upewnić się, że wieczka z fiolek produktu leczniczego i rozpuszczalnika zostały usunięte, przetrzeć powierzchnię gumowych korków roztworem antyseptycznym i zostawić do wyschnięcia przed otwarciem opakowania Mix2Vial

 <p>1</p>	<p>1. Otworzyć Mix2Vial przez usunięcie wieczka. Nie wyjmować Mix2Vial z opakowania blistrowego!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Umieścić fiołkę z rozpuszczalnikiem na równej i czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmować zestawu Mix2Vial z blistra. Naciskając końcówkę niebieskiego łącznika pionowo w dół przebić korek fiołki z rozpuszczalnikiem.</p>

	<p>3. Ostrożnie zdjąć blister z zestawu Mix2Vial przytrzymując krawędź i pociągając pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie blister, a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
	<p>4. Umieścić fiolkę z proszkiem na gładkiej równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial i naciskając końcówkę przezroczystego łącznika pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiolki z produktem.</p>
	<p>5. Jedną ręką chwycić fiolkę z proszkiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą zaś ręką uchwycić fiolkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.</p> <p>Usunąć fiolkę po rozpuszczalniku z przyłączonym do niej niebieskim łącznikiem zestawu Mix2Vial.</p>
	<p>6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia substancji delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączonym przezroczystym łącznikiem. Nie wstrząsać.</p>
	<p>7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Utrzymując fiolkę z produktem w pozycji pionowej, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.</p>

Pobieranie i podawanie

	<p>8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić strzykawką cały zestaw do góry dnem i napełnić strzykawkę roztworem, powoli odciągając tłok strzykawki.</p>
	<p>9. Roztwór znajduje się teraz w strzykawce. Mocno trzymając cylinder strzykawki (z tłokiem strzykawki skierowanym ku dołowi), odłączyć przezroczysty łącznik zestawu Mix2Vial od strzykawki, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.</p>

Należy uważać, by krew nie przedostała się do strzykawki wypełnionej produktem, ponieważ istnieje ryzyko, że mogłaby zakrzepnąć w strzykawce, a skrzepy fibryny zostaną podane pacjentowi.

Roztworu IDELVION nie wolno rozcieńczać.

Roztwór po rekonstytucji powinien być wstrzykiwany powoli dożylnie. Szybkość podawania należy określić biorąc pod uwagę komfort pacjenta, maksymalnie do 5 ml / min.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 Maj 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>