

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RIXUBIS 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
RIXUBIS 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
RIXUBIS 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
RIXUBIS 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
RIXUBIS 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### RIXUBIS 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 50 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### RIXUBIS 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 100 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### RIXUBIS 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 200 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### RIXUBIS 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 400 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### RIXUBIS 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 3000 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 600 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests gemäß dem Europäischen Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von RIXUBIS beträgt ungefähr 200-390 I.E./mg Protein.

Nonacog gamma (rekombinanter Gerinnungsfaktor IX) ist ein einkettiges, gereinigtes, aus 415 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein. Es wird in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 19 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.  
Das Pulver ist weiß bis weißlich. Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel).

RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie überwacht werden.

#### Überwachung der Behandlung

Es wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel vorzunehmen, um die Dosis und Häufigkeit der Infusionen festzulegen. Jeder Patient reagiert möglicherweise anders auf Faktor IX und zeigt eine andere Halbwertszeit und Recovery. Bei unter- oder übergewichtigen Patienten kann eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts erforderlich sein. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Um zu gewährleisten, dass die gewünschte Faktor-IX-Aktivität im Plasma erreicht wurde, ist eine sorgfältige Überwachung unter Verwendung einer geeigneten Faktor-IX-Aktivitätsbestimmung angeraten. Falls erforderlich, sollte die Dosis und Häufigkeit der Infusionen entsprechend angepasst werden. Bei Verwendung des einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests auf Basis der Thromboplastinzeit (aPTT) 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. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

#### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie den pharmakokinetischen Parametern des Faktor IX, beispielsweise inkrementelle Recovery und Halbwertszeit.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (im Verhältnis zu normalem menschlichem Plasma) oder in Internationalen Einheiten (im Verhältnis zu einem internationalen Standard für Faktor IX in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit von Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichem Plasma.

#### *Erwachsene Patienten*

##### Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit Faktor IX pro kg Körpergewicht bei Patienten ab 12 Jahren die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 0,9 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,5 und 1,4 I.E./dl) oder um 0,9 % der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschte Faktor-IX-Erhö- hung (\% oder (I.E./dl))} \times \text{Kehrwert der ermittelten Recovery (dl/kg)}$$

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,9 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschte Faktor-IX-Erhö- hung (\% oder (I.E./dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-IX-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % von normal oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen:

<b>Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-IX-Spiegel (% oder (I.E./dl))</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<u>Blutung</u> Frühstadium von Gelenksblutung (Hämarthrose), Muskelblutung oder Blutung in der Mundhöhle	20 – 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stillstand gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Hämarthrose, Muskelblutung oder Hämatom	30 – 60	Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<u>Chirurgische Eingriffe</u>  Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<u>Größere Eingriffe</u>	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

Die sorgfältige Überwachung der Substitutionstherapie ist besonders wichtig bei größeren Eingriffen oder lebensbedrohlichen Blutungen.

### *Prophylaxe*

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B liegen die üblichen Dosen bei 40 bis 60 I.E. Faktor IX/kg Körpergewicht im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### *Kontinuierliche Infusion*

RIXUBIS nicht als kontinuierliche Infusion verabreichen.

### *Kinder und Jugendliche*

Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren:

Die Dosierung für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren entspricht der für erwachsene Patienten.

Patienten unter 12 Jahren:

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma bei Patienten unter 12 Jahren um 0,7 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,31 und 1,0 I.E./dl) oder um 0,7 % der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

Patienten unter 12 Jahren

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche} \\ \text{Einheiten} \end{array} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \begin{array}{l} \text{erwünschte} \\ \text{Faktor-IX-Erhö-} \\ \text{hung} \\ \text{(\% oder (I.E./dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Kehrwert der} \\ \text{ermittelten Recovery} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,7 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche} \\ \text{Einheiten} \end{array} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \begin{array}{l} \text{erwünschte} \\ \text{Faktor-IX-Erhö-} \\ \text{hung} \\ \text{(\% oder (I.E./dl))} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Als Richtlinie für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen kann dieselbe Tabelle wie für Erwachsene (siehe oben) verwendet werden.

### *Prophylaxe*

Der empfohlene Dosisbereich für Kinder unter 12 Jahren liegt bei 40 bis 80 I.E./kg im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Im Falle einer Verabreichung durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson ist eine entsprechende Schulung erforderlich.

RIXUBIS sollte mit einer Geschwindigkeit verabreicht werden, die für den Patienten angenehm ist, bis höchstens 10 ml/min.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos, frei von Fremdpartikeln und hat einen pH von 6,8 bis 7,2. Die Osmolalität ist größer als 240 mosmol/kg.

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

Für dieses Arzneimittel nur Luer-Lock-Spritzen aus Kunststoff verwenden.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte allergische Reaktion gegen 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

Im Zusammenhang mit RIXUBIS wurde über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Das Arzneimittel enthält Spuren von Hamsterproteinen. Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten oder ihre Pflegepersonen angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

Das Risiko ist am höchsten zu Beginn der Erstexposition zuvor unbehandelter Patienten mit Faktor-IX-Konzentraten, insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-Genmutationen. In der Literatur wird von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen berichtet, insbesondere bei Patienten mit einer Hochrisiko-Genmutation. Deshalb sollten Patienten, bei denen allergische Reaktionen auftreten, auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden.

Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

#### Inhibitoren

Nach wiederholter Gabe von Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor IX (rDNA) sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Tests in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten.

In der Literatur wird von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, bei denen allergische Reaktionen auftreten, auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden. Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren bei erneuter Exposition gegenüber Faktor IX ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko besteht.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollten die Initialdosen von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass eine mögliche allergische Reaktion angemessen behandelt werden kann.

#### Nephrotisches Syndrom

Bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren wurde nach versuchter Immuntoleranz-Induktion über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms berichtet.

#### Thromboembolie

Aufgrund des potenziellen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei Verabreichung dieses Arzneimittels an Patienten mit Lebererkrankungen, postoperative Patienten, Neugeborene oder Patienten mit Risiko für thrombotische Phänomene oder DIC eine klinische Überwachung auf Frühzeichen von Thrombose und Verbrauchskoagulopathie unter Verwendung geeigneter biologischer Tests erfolgen. In jeder dieser Situationen ist der Nutzen der Behandlung mit RIXUBIS gegenüber dem Risiko dieser Komplikationen abzuwägen.

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann sich durch die Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

### Katheterbedingte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Zugang (ZVK) erforderlich ist, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle beachtet werden.

### Überlegungen hinsichtlich der Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche und ist damit quasi „natriumfrei“. Je nach Körpergewicht und Dosierung von RIXUBIS können Patienten mehr als eine Durchstechflasche erhalten. Dies ist bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten, zu beachten.

### Ältere Menschen

An klinischen Studien mit RIXUBIS nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Es ist nicht bekannt, ob ihre Reaktionen von denen jüngerer Patienten abweichen. Wie bei allen Patienten sollte die Dosis auch bei Älteren individuell bestimmt werden.

### Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die menschlichen Gerinnungsfaktor IX (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Faktor IX bei schwangeren Frauen vor. Mit Faktor IX wurden keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt. Faktor IX darf während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt indiziert ist.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Faktor IX/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

### Fertilität

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**

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Keuchen) beobachtet, die in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. In manchen Fällen

entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie, und sie traten in enger zeitlicher Beziehung mit der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren (siehe auch Abschnitt 4.4) auf. Bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen in der Anamnese wurde nach versuchter Immuntoleranz-Induktion über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms berichtet.

Sehr selten wurde eine Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich dieser Zustand als eine unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei weniger gut gereinigten Präparaten höher ist. Die Verwendung niedrig gereinigter Faktor-IX-Produkte wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. Hochgereinigte Faktor-IX-Produkte wurden mit solchen Nebenwirkungen nur selten in Verbindung gebracht.

#### Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Bei klinischen Studien mit RIXUBIS mit 99 Teilnehmern, denen mindestens ein Mal RIXUBIS verabreicht wurde, wurden insgesamt 5 Fälle von Nebenwirkungen berichtet. Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), 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.

<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, aus klinischen Studien und spontanen Meldungen</b>		
<b>Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit pro Patient</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit <sup>a)</sup>	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig

a) Diese Nebenwirkung wird im folgenden Abschnitt erläutert.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Überempfindlichkeit

Allergische Reaktionen sind aufgetreten, die sich in Dyspnoe, Pruritus, generalisierter Urtikaria und Ausschlag geäußert haben.

##### Kinder und Jugendliche

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen. Es liegen jedoch keine Daten über zuvor unbehandelte Patienten vor, da zu den klinischen Studien nur bereits behandelte Patienten zugelassen wurden; bei dieser Risikopopulation wurde daher keine Immunogenitäts-Untersuchung zur Entwicklung von Inhibitoren durchgeführt.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die Wirkungen von Dosierungen von RIXUBIS, die über den empfohlenen Dosierungen liegen, wurden nicht beschrieben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor IX. ATC-Code: B02BD04.

#### Wirkmechanismus

RIXUBIS enthält rekombinanten Gerinnungsfaktor IX (Nonacog gamma). Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 68 000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor XIa über den intrinsischen und durch den Faktor VII/Gewebefaktor-Komplex über den extrinsischen Weg der Blutgerinnung aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch die Gerinnselbildung erfolgt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-IX-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten im Alter ab 12 Jahren

Die Wirksamkeit von RIXUBIS wurde im unkontrollierten Open-Label-Teil einer kombinierten Phase I/III-Studie untersucht, in der insgesamt 73 männliche, bereits zuvor behandelte Patienten (PTPs) im Alter zwischen 12 und 59 Jahren RIXUBIS entweder zur Prophylaxe und/oder nach Bedarf zur Behandlung von Blutungsereignissen erhielten. Alle Teilnehmer hatten eine schwere (Faktor-IX-Wert < 1 %) oder mittelschwere (Faktor-IX-Wert ≤ 2 %) Hämophilie B. Neunundfünfzig PTPs erhielten RIXUBIS zur Prophylaxe. Sechsendfünfzig dieser PTPs, die RIXUBIS mindestens 3 Monate lang erhielten, wurden in die Wirksamkeitsuntersuchung bei Prophylaxe eingeschlossen. Weitere 14 PTPs erhielten RIXUBIS nur für die Behandlung von Blutungsereignissen. Teilnehmer in der nach Bedarf behandelten Kohorte mussten innerhalb von 12 Monaten vor Studienaufnahme mindestens 12 dokumentierte, behandlungsbedürftige Blutungsereignisse gehabt haben. Die mittlere Behandlungsdauer in der nach Bedarf behandelten Kohorte betrug  $3,5 \pm 1,00$  Monate (Medianwert 3,4, Wertebereich 1,2 bis 5,1 Monate), die mittlere gesamte annualisierte Blutungsrate (ABR) betrug  $33,9 \pm 17,37$  mit einem Medianwert von 27,0, Wertebereich 12,9 bis 73,1.

Der Medianwert der ABR bei Prophylaxe mit RIXUBIS für alle Blutungsereignisse betrug 2,0, für spontane Blutungen 0,0 und für Gelenksblutungen 0,0. Bei 24 Teilnehmern (42,9 %) traten null Blutungen auf.

Insgesamt wurden 249 Blutungsereignisse mit RIXUBIS behandelt, von denen 197 Gelenksblutungen waren und 52 andere Blutungen (Weichteile, Muskeln, Körperhöhlen, intrakranial oder andere).

Von den insgesamt 249 Blutungsereignissen waren 163 mittelschwer, 71 leicht und 15 schwerwiegend. Die Behandlung erfolgte individuell nach Schweregrad, Ursache und Ort der Blutung. Von den 249 Blutungsereignissen wurde die Mehrzahl (211; 84,7 %) mit 1 bis 2 Infusionen behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit bei Stillstand der Blutung wurde bei 96 % aller behandelten Blutungsereignisse als hervorragend oder gut eingestuft.

#### Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten unter 12 Jahren:

Die Wirksamkeit von RIXUBIS wurde in einer kombinierten Phase II/III-Studie untersucht, in der insgesamt 23 männliche PTPs im Alter zwischen 1,8 und 11,8 Jahren (Medianwert 7,10 Jahre), darunter 11 Patienten unter 6 Jahren, RIXUBIS zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen erhielten. Alle Teilnehmer hatten eine schwere (Faktor-IX-Wert < 1 %) oder mittelschwere (Faktor-IX-Wert  $\leq$  2 %) Hämophilie B. Alle 23 Teilnehmer erhielten mindestens 3 Monate lang eine prophylaktische Behandlung mit RIXUBIS und wurden in die Wirksamkeitsbewertung für Prophylaxe aufgenommen.

Der Medianwert der ABR betrug 2,0, für spontane Blutungen 0,0 und für Gelenksblutungen 0,0. Bei neun Teilnehmern (39,1 %) traten null Blutungen auf.

Insgesamt wurden 26 Blutungsereignisse mit RIXUBIS behandelt, von denen 23 von Verletzungen herrührten, 2 spontan waren und 1 unbekannter Ursache. Neunzehn Blutungen traten außerhalb von Gelenken auf (Weichteile, Muskeln, Körperhöhlen, intrakranial und andere) und 7 waren Gelenksblutungen, davon 1 Blutung in ein Zielgelenk. Von den 26 Blutungsereignissen waren 15 leicht, 9 mittelschwer und 2 schwerwiegend. Die Behandlung erfolgte individuell nach Schweregrad, Ursache und Ort der Blutung. Die Mehrzahl (23; 88,5 %) wurden mit 1 bis 2 Infusionen behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit bei Stillstand der Blutung wurde bei 96,2 % aller behandelten Blutungsereignisse als hervorragend oder gut eingestuft.

#### Perioperative Versorgung:

Die Sicherheit und Wirksamkeit in perioperativen Situationen wurde in einer prospektiven, offenen, unkontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit männlichen PTPs mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B untersucht, die RIXUBIS anwendeten. Die Per-Protocol-Wirksamkeitsanalyse umfasst 37 operative Eingriffe an 27 Patienten zwischen 17 und 57 Jahren, und zwar größere oder kleinere chirurgische oder dentale Eingriffe und andere invasive Verfahren. Zwanzig Eingriffe waren von größerem Umfang, darunter 13 orthopädische und 3 dentale Eingriffe. 17 Eingriffe, darunter 10 Zahnextraktionen, wurden als kleinere Eingriffe eingestuft. Patienten mit größeren Eingriffen mussten eine pharmakokinetische (PK) Bewertung absolvieren. Die Dosierungen für alle Patienten wurden individuell auf der Basis ihrer jüngsten inkrementellen Recovery bestimmt. Die empfohlene Anfangsdosis von RIXUBIS sollte gewährleisten, dass während des Eingriffs Faktor-IX-Aktivitäten von 80-100 % für größere und 30-60 % für kleinere Eingriffe aufrechterhalten blieben. RIXUBIS wurde als Bolus-Infusion verabreicht.

Während der gesamten Studiendauer wurde eine Hämostase erreicht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RIXUBIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit zuvor unbehandelten Patienten in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Zuvor behandelte Patienten ab 12 Jahren:

Eine randomisierte, verblindete, kontrollierte pharmakokinetische Crossover-Studie von RIXUBIS und einem Vergleichsprodukt wurde als Teil der kombinierten Phase-I/III-Zulassungsstudie mit nicht blutenden männlichen Teilnehmern ( $\geq$  15 Jahre) durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten eines der Arzneimittel als einzelne intravenöse Infusion. Der Mittelwert ( $\pm$  SA) und Medianwert der RIXUBIS-Dosis in der Per-Protocol-Analysegruppe (n=25) betrug  $74,69 \pm 2,37$  bzw.  $74,25$  I.E./kg bei

einem Wertebereich zwischen 71,27 und 79,38 I.E./kg. Die pharmakokinetischen Parameter wurden aus den Faktor-IX-Aktivitätswerten berechnet, die jeweils bis zu 72 Stunden nach jeder Infusion in Blutproben ermittelt wurden.

Die pharmakokinetische Auswertung wurde für RIXUBIS in einer offenen, unkontrollierten Studie für RIXUBIS mit männlichen Teilnehmern wiederholt, die an der ersten Crossover-PK-Studie teilgenommen hatten und 26 ± 1 Wochen lang (Mittelwert ± SA) eine Prophylaxe mit RIXUBIS mit insgesamt mindestens 30 RIXUBIS-Expositionstagen (ET) erhalten hatten. Der RIXUBIS-Dosisbereich in der pharmakokinetischen Wiederholungsstudie betrug 64,48 bis 79,18 I.E./kg (n=23).

Die folgende Tabelle enthält die pharmakokinetischen Parameter der auswertbaren Teilnehmer (Per-Protocol-Analyse).

<b>Parameter</b>	<b>RIXUBIS Erste Crossover-Studie (n=25)</b>	<b>RIXUBIS Wiederholungsstudie (n=23)</b>
AUC <sub>0-72 h</sub> (I.E.h/dl) <sup>a</sup> Mittel ±SA Median (Bereich)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Inkrementelle Recovery bei C <sub>max</sub> (I.E./dl:I.E./kg) <sup>b</sup> Mittel ±SA Median (Bereich)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Halbwertszeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C <sub>max</sub> (I.E./dl) Mittel ±SA Median (Bereich)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Mittlere Verweilzeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dl/kg) Mittel ±SA Median (Bereich)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.h)) Mittel ±SA Median (Bereich)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

<sup>a</sup> Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 72 Stunden nach Infusion.

<sup>b</sup> Berechnet als (C<sub>max</sub> - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C<sub>max</sub> der größte Faktor-IX-Messwert nach Infusion ist.

<sup>c</sup> Verteilungsvolumen im Steady-State

Die inkrementelle Recovery 30 Minuten nach Infusion wurde für alle Teilnehmer in der kombinierten Phase-I/III-Studie am Expositionstag 1, an ihren Terminen in Woche 5, 13 und 26 sowie bei Studienbeendigung oder -abbruch, wenn abweichend vom Termin in Woche 26, ermittelt. Die Daten zeigen, dass sich die inkrementelle Recovery über die Zeit gleichbleibend verhält (siehe folgende Tabelle).

	<b>Expositions- tag 1 (n=73)</b>	<b>Woche 5 (n=71)</b>	<b>Woche 13 (n=68)</b>	<b>Woche 26 (n=55)</b>	<b>Bei Abschluss/ Abbruch der Studie<sup>b</sup> (n=23)</b>
Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion (I.E./dl: I.E./kg) <sup>a</sup>	0,79±0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83±0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85±0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89±0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87±0,20 0,89 (0,52-1,32)

Mittel $\pm$ SA					
Median (Bereich)					

<sup>a</sup> Berechnet als ( $C_{30\text{min}}$  - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei  $C_{30\text{min}}$  der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

<sup>b</sup> Wenn abweichend vom Termin in Woche 26.

#### Kinder und Jugendliche (zuvor behandelte Patienten unter 12 Jahren)

Alle 23 männlichen Teilnehmer unterzogen sich im nicht blutenden Zustand einer ersten pharmakokinetischen Untersuchung von RIXUBIS als Teil der kombinierten, pädiatrischen Phase-II/III-Studie. Die Teilnehmer wurden in eines von zwei Blutentnahmeschemata randomisiert, um die Belastung häufiger Blutentnahmen für den Einzelnen zu senken. Der Mittelwert ( $\pm$  SA) und Medianwert der RIXUBIS-Dosis in der Gesamt-Analysegruppe (n=23) betrug  $75,50 \pm 3,016$  bzw.  $75,25$  I.E./kg bei einem Wertebereich zwischen  $70,0$  und  $83,6$  I.E./kg. Die pharmakokinetischen Parameter wurden aus den Faktor-IX-Aktivitätswerten berechnet, die jeweils bis zu 72 Stunden nach der Infusion in Blutproben ermittelt wurden.

Die folgende Tabelle enthält die pharmakokinetischen Parameter aller Teilnehmer (Gesamt-Analysegruppe).

Parameter	< 6 Jahre (n=11)	6 – < 12 Jahre (n=12)	Alle (n=23)
AUC <sub>inf</sub> (I.E.h/dl) <sup>a</sup>	$723,7 \pm 119,00$	$886,0 \pm 133,66$	$808,4 \pm 149,14$
Mittel $\pm$ SA	717,2 (488-947)	863,7 (730-1138)	802,9 (488-1138)
Median (Bereich)			
Halbwertszeit (h)	$27,67 \pm 2,66$	$23,15 \pm 1,58$	$25,31 \pm 3,13$
Mittel $\pm$ SA	27,28 (24,0-32,2)	22,65 (21,8-27,4)	24,48 (21,8-32,2)
Median (Bereich)			
Mittlere Verweilzeit (h)	$30,62 \pm 3,27$	$25,31 \pm 1,83$	$27,85 \pm 3,73$
Mittel $\pm$ SA	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
Median (Bereich)			
$V_{ss}$ <sup>b</sup> (dl/kg)	$3,22 \pm 0,52$	$2,21 \pm 0,32$	$2,7 \pm 0,67$
Mittel $\pm$ SA	3,16 (2,65-4,42)	2,185 (1,70-2,70)	2,69 (1,70-4,42)
Median (Bereich)			
Clearance (dl/(kg.h))	$0,1058 \pm 0,01650$	$0,0874 \pm 0,01213$	$0,0962 \pm 0,01689$
Mittel $\pm$ SA	0,1050 (0,081-0,144)	0,0863 (0,069-0,108)	0,0935 (0,069-0,144)
Median (Bereich)			

<sup>a</sup> Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeit 0 bis unendlich.

<sup>b</sup> Verteilungsvolumen im Steady-State

Die inkrementelle Recovery 30 Minuten nach Infusion wurde für alle Teilnehmer in der kombinierten Phase-II/III-Studie bei der ersten pharmakokinetischen Untersuchung (Expositionstag 1), an ihren Terminen in Woche 5, 13 und 26 sowie bei Studienbeendigung oder -abbruch, wenn abweichend vom Termin in Woche 26, ermittelt. Die Daten zeigen, dass sich die inkrementelle Recovery in allen pädiatrischen Altersgruppen über die Zeit gleichbleibend verhält. Siehe die folgenden Tabellen.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, beide pädiatrischen Altersgruppen:

Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion	PK (ET 1) Alle (n=22)	Woche 5 Alle (n=23)	Woche 13 Alle (n=21)	Woche 26 Alle (n=21)
(I.E./dl: I.E./kg) <sup>a</sup>	$0,67 \pm 0,16$	$0,68 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,13$	$0,72 \pm 0,15$
Mittel $\pm$ SA	0,69 (0,31 – 1,00)	0,66 (0,48 – 0,92)	0,66 (0,51-1,00)	0,734 (0,51-1,01)
Median (Bereich)				

<sup>a</sup> Berechnet als ( $C_{30\text{min}}$  - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei  $C_{30\text{min}}$  der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, Kinder < 6 Jahren:

<b>Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion</b>	<b>PK (ET 1) Alle (n=10)</b>	<b>Woche 5 Alle (n=11)</b>	<b>Woche 13 Alle (n=10)</b>	<b>Woche 26 Alle (n=10)</b>
(I.E./dl: I.E./kg) <sup>a</sup>	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Mittel ±SA	0,59 (0,31-0,75)	0,6 (0,49-0,80)	0,66 (0,51-0,84)	0,61 (0,51-0,84)
Median (Bereich)				

<sup>a</sup> Berechnet als (C<sub>30min</sub> - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C<sub>30min</sub> der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, Kinder von 6 bis < 12 Jahren:

<b>Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion</b>	<b>PK (ET 1) Alle (n=12)</b>	<b>Woche 5 Alle (n=12)</b>	<b>Woche 13 Alle (n=11)</b>	<b>Woche 26 Alle (n=11)</b>
(I.E./dl: I.E./kg) <sup>a</sup>	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Mittel ±SA	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54 – 1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Median (Bereich)				

<sup>a</sup> Berechnet als (C<sub>30min</sub> - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C<sub>30min</sub> der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

RIXUBIS war in einem Kaninchen-Stase-Modell (Wessler-Test) bei einer Dosis von 750 I.E./kg nicht thrombogen.

RIXUBIS verursachte bis zu einer Dosis von 450 I.E./kg bei Javaneraffen keine klinischen, respiratorischen oder kardiovaskulären Nebenwirkungen.

Es wurden keine Untersuchungen der Karzinogenität oder der Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und die Fötalentwicklung durchgeführt.

RIXUBIS wurde in Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Javaneraffen bis zu 7500 I.E./kg (Einzeldosis) bzw. 750 I.E./kg (wiederholte Verabreichung) gut vertragen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Saccharose

Mannitol

Natriumchlorid

Calciumchlorid

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

Für dieses Arzneimittel nur Luer-Lock-Spritzen aus Kunststoff verwenden. Bei manchen Infusionsgeräten kann es infolge von Adsorption des humanen Gerinnungsfaktors IX an deren Innenwänden zu fehlerhafter Dosierung kommen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Verwendungsstabilität für 3 Stunden bei einer Temperatur nicht über 30°C wurde nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss das rekonstituierte Arzneimittel sofort verbraucht werden, sofern die Rekonstitutionsmethode nicht das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Lagerung nach Rekonstitution in der Verantwortung des Nutzers. Nicht im Kühlschrank lagern.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch**

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Pulver mit Stopfen (Butyl-Gummi) und Schnappverschluss, eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit 5 ml Lösungsmittel mit Stopfen (Chlorbutyl-Gummi oder Bromobutyl-Gummi) und Schnappverschluss sowie ein nadelloses Rekonstitutionsgerät (BAXJECT II).

Packungsgröße 1.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

RIXUBIS ist intravenös zu verabreichen, nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert wurde.

- Zur Rekonstitution ausschließlich das in der Packung vorhandene Lösungsmittel und Rekonstitutionsgerät (BAXJECT II) verwenden.
- Für die Verabreichung ist eine Spritze mit Luer-Lock erforderlich.
- Nicht verwenden, wenn das BAXJECT II-Gerät, sein steriles Barriersystem oder seine Verpackung beschädigt sind oder Anzeichen von Verschleiß aufweisen.

#### Rekonstitution

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Wenn das Arzneimittel im Kühlschrank gelagert ist, nehmen Sie sowohl die RIXUBIS Durchstechflaschen als auch die Lösungsmittelflaschen aus dem Kühlschrank und lassen diese auf Zimmertemperatur (zwischen 15°C und 30°C) kommen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Verschlüsse von Pulver- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen entfernen.
4. Die Stopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine flache, saubere Oberfläche stellen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II-Geräts durch Abziehen der Folie öffnen und dabei nicht die Innenseite berühren (Abb. a). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
6. Die Packung umdrehen und den durchsichtigen Kunststoffdorn durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom BAXJECT II abziehen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II entfernen.
7. Die Lösungsmittelflasche mit aufgesetztem BAXJECT II umdrehen, so dass die Flasche mit dem Lösungsmittel über dem BAXJECT II-Gerät ist. Den weißen Kunststoffdorn durch den

Stopfen der Flasche mit dem RIXUBIS-Pulver stechen. Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die RIXUBIS-Flasche gezogen (Abb. c).

8. Den Behälter leicht schwenken, bis sich die gesamte Substanz aufgelöst hat. Das Arzneimittel löst sich schnell auf (innerhalb von 2 Minuten). Darauf achten, dass das RIXUBIS-Pulver vollständig aufgelöst ist, sonst gelangt nicht die vollständige rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter. Rekonstituiertes Arzneimittel vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden.

Abb. a

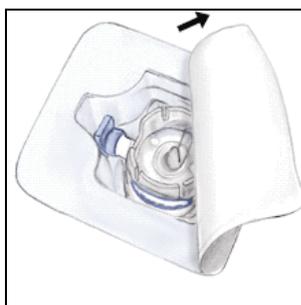
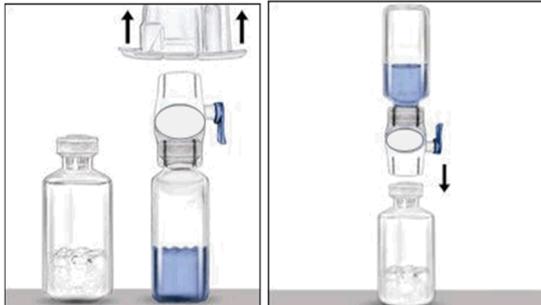


Abb. b



Abb. c



Das zubereitete Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern. Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

#### Anwendung

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze am BAXJECT II befestigen (Abb. d).
2. Das System umdrehen (so dass die Durchstechflasche mit der rekonstituierten Lösung oben ist). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen (Abb. e).
3. Die Spritze abnehmen.
4. An der Spritze eine Butterfly-Nadel befestigen. Intravenös injizieren. Die Lösung sollte so langsam verabreicht werden, wie es für den Patienten angenehm ist, nicht schneller als 10 ml/min.

Abb. d

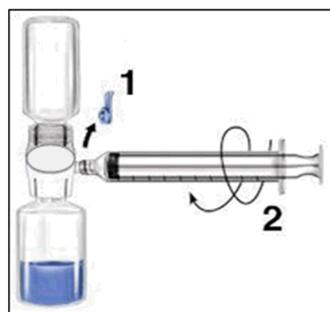
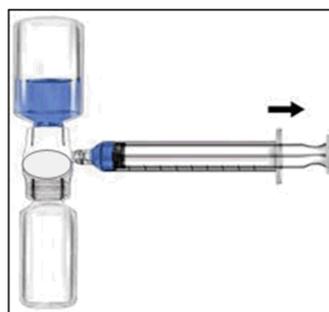


Abb. e



Wenn möglich, jede Verwendung von RIXUBIS mit Namen und Chargennummer des Produkts in den Aufzeichnungen (z. B. in Ihr Tagebuch) notieren, um die verwendeten Chargen zu dokumentieren.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/001  
EU/1/14/970/002  
EU/1/14/970/003  
EU/1/14/970/004  
EU/1/14/970/005

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Takeda Manufacturing Austria AG  
Uferstrasse 15  
2304 Orth an der Donau  
Österreich

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIXUBIS 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Nonacog gamma, ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml  
Lösungsmittel.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Saccharose, Calciumchlorid, Histidin, Mannitol, Polysorbat 80.  
Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 BAXJECT II-Gerät

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung. Nur zum einmaligen Gebrauch.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIXUBIS 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

RIXUBIS 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

250 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIXUBIS 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Nonacog gamma, ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml  
Lösungsmittel.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Saccharose, Calciumchlorid, Histidin, Mannitol, Polysorbat 80.

Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 BAXJECT II-Gerät

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung. Nur zum einmaligen Gebrauch.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIXUBIS 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

RIXUBIS 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIXUBIS 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Nonacog gamma, ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Saccharose, Calciumchlorid, Histidin, Mannitol, Polysorbat 80.

Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 BAXJECT II-Gerät

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung. Nur zum einmaligen Gebrauch.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIXUBIS 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

RIXUBIS 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIXUBIS 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Nonacog gamma, ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Saccharose, Calciumchlorid, Histidin, Mannitol, Polysorbat 80.

Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 BAXJECT II-Gerät

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung. Nur zum einmaligen Gebrauch.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIXUBIS 2000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

RIXUBIS 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIXUBIS 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Nonacog gamma, ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml  
Lösungsmittel.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Saccharose, Calciumchlorid, Histidin, Mannitol, Polysorbat 80.  
Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 BAXJECT II-Gerät

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung. Nur zum einmaligen Gebrauch.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/970/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIXUBIS 3000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

RIXUBIS 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog gamma  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FLASCHE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**RIXUBIS 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**RIXUBIS 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**RIXUBIS 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**RIXUBIS 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**RIXUBIS 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist RIXUBIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RIXUBIS beachten?
3. Wie ist RIXUBIS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RIXUBIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist RIXUBIS und wofür wird es angewendet?**

RIXUBIS enthält den Wirkstoff Nonacog gamma und ist ein Gerinnungsfaktor-IX-Präparat. Faktor IX ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes, der für eine wirksame Blutgerinnung notwendig ist. RIXUBIS wird angewendet für Patienten mit Hämophilie B (Christmas-Krankheit, einer erblichen Blutungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor IX verursacht wird). Es wirkt durch eine Zufuhr des fehlenden Faktors IX, damit das Blut des Patienten gerinnen kann.

RIXUBIS wird für die Behandlung von und Vorbeugung gegen Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in allen Altersgruppen angewendet.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RIXUBIS beachten?**

**RIXUBIS darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Nonacog gamma oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Im Zusammenhang mit RIXUBIS sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Wenn Sie Anzeichen einer Überempfindlichkeit/allergischen Reaktion wie Quaddeln, Ausschlag, Engegefühl in der Brust, pfeifenden Atem, niedrigen Blutdruck oder Anaphylaxie (schwere allergische Reaktion, die zu Schluckbeschwerden und/oder Atemnot, Rötung oder Schwellung in Gesicht und/oder Händen) bemerken, brechen Sie die Infusion ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder rufen Sie den

medizinischen Notdienst. Möglicherweise ist eine sofortige ärztliche Behandlung dieser Reaktionen erforderlich. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt auch einen Bluttest an, um festzustellen, ob bei Ihnen Antikörper entstanden sind, welche die Aktivität des Arzneimittels mindern (Inhibitoren), da sich beim Auftreten von Inhibitoren Allergien entwickeln können. Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren können bei einer zukünftigen Behandlung mit Faktor IX ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko haben.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Ihre Blutung nicht wie erwartet aufhört oder wenn Sie zum Stillen einer Blutung erheblich mehr RIXUBIS benötigen als sonst. Ihr Arzt ordnet dann einen Bluttest an, um festzustellen, ob bei Ihnen Antikörper entstanden sind, welche die Aktivität von RIXUBIS mindern (Inhibitoren). Das Risiko der Entstehung von Inhibitoren ist bei solchen Patienten am höchsten, die bisher noch kein Arzneimittel zur Substitution (Ersatz) von Faktor IX erhalten haben oder die sich in der Frühphase der Behandlung befinden, also Kleinkinder.

Die Produktion von Faktor IX im Körper wird vom Faktor-IX-Gen gesteuert. Bei Patienten mit bestimmten Mutationen in ihrem Faktor-IX-Gen, beispielsweise einer schweren Deletion, ist es wahrscheinlicher, dass in der Frühphase einer Behandlung mit einem Faktor-IX-Konzentrat Faktor-IX-Inhibitoren und eine allergische Reaktion auftreten. Wenn Sie also nachgewiesenermaßen eine solche Mutation haben, wird Ihr Arzt Sie sehr genau auf Anzeichen allergischer Reaktionen überwachen.

Wenn Sie an einer Leber- oder Herzkrankheit leiden oder kürzlich einen größeren chirurgischen Eingriff hatten, informieren Sie Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Blutgerinnungsrisiko besteht.

Es wurde über Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren und bekannten allergischen Reaktionen berichtet, die nach hohen Dosen von Faktor IX eine Nierenerkrankung (nephrotisches Syndrom) bekamen.

Wenn möglich, notieren Sie jede Verwendung von RIXUBIS mit Namen und Chargennummer des Produkts (z. B. in einem Tagebuch), damit nachverfolgt werden kann, welche Chargennummern Sie angewendet haben.

#### **Anwendung von RIXUBIS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Es sind keine Wechselwirkungen von RIXUBIS mit anderen Arzneimitteln bekannt.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Hämophilie B tritt bei Frauen nur sehr selten auf.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

#### **RIXUBIS enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche und ist damit quasi „natriumfrei“. Je nach Ihrem Körpergewicht und Ihrer RIXUBIS-Dosis könnten Sie mehr als eine Durchstechflasche erhalten. Dies ist zu beachten, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.

### **3. Wie ist RIXUBIS anzuwenden?**

Die Behandlung mit RIXUBIS wird von einem Arzt begonnen, der Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie-B-Patienten hat.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt entscheidet, welche Dosis von RIXUBIS bei Ihnen angewendet wird. Dosis und Dauer der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad Ihres Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, Ihrer klinischen Verfassung, Ihrem Alter sowie davon, wie schnell Ihr Körper den Faktor IX verbraucht. Letzteres muss regelmäßig überprüft werden.

RIXUBIS wird von Ihrem Arzt oder einer anderen qualifizierten Fachkraft durch intravenöse (IV) Infusion verabreicht, nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert wurde. Auch Sie selbst können sich oder eine andere Person kann Ihnen RIXUBIS als Injektion verabreichen, aber nur nach entsprechender Schulung.

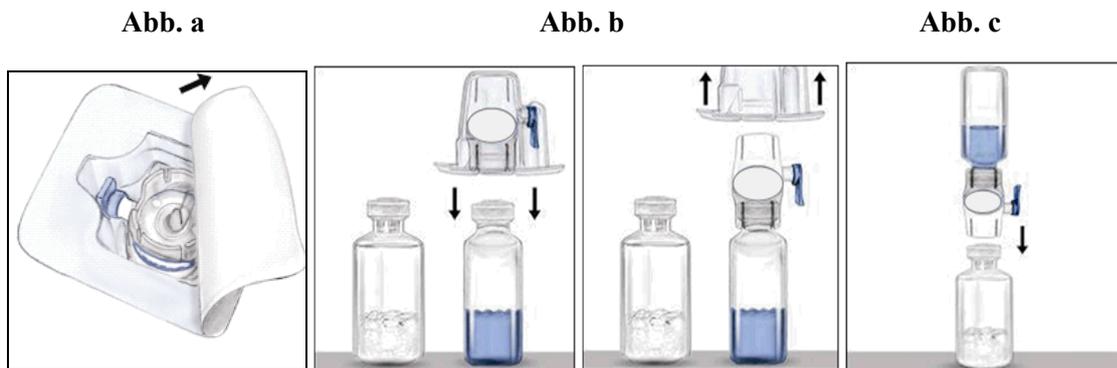
### Rekonstitution und Verabreichung

- Zur Rekonstitution ausschließlich das in der Packung vorhandene Lösungsmittel und Rekonstitutionsgerät (BAXJECT II) verwenden.
- Für die Verabreichung ist eine Spritze mit Luer-Lock erforderlich.
- Nicht verwenden, wenn das BAXJECT II-Gerät, sein steriles Barriersystem oder seine Verpackung beschädigt sind oder Anzeichen von Verschleiß aufweisen.

### Rekonstitution

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Wenn das Arzneimittel im Kühlschrank gelagert ist, nehmen Sie sowohl die RIXUBIS Durchstechflaschen als auch die Lösungsmittelflaschen aus dem Kühlschrank und lassen diese auf Zimmertemperatur (zwischen 15°C und 30°C) kommen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Verschlüsse von Pulver- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen entfernen.
4. Die Stopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine flache, saubere Oberfläche stellen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II-Geräts durch Abziehen der Folie öffnen und dabei nicht die Innenseite berühren (Abb. a). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
6. Die Packung umdrehen und den durchsichtigen Kunststoffdorn durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom BAXJECT II abziehen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II entfernen.
7. Die Lösungsmittelflasche mit aufgesetztem BAXJECT II umdrehen, so dass die Flasche mit dem Lösungsmittel über dem BAXJECT II-Gerät ist. Den weißen Kunststoffdorn durch den Stopfen der Flasche mit dem RIXUBIS-Pulver stechen. Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die RIXUBIS-Flasche gezogen (Abb. c).
8. Den Behälter leicht schwenken, bis sich die gesamte Substanz aufgelöst hat. Das Arzneimittel löst sich schnell auf (innerhalb von 2 Minuten). Darauf achten, dass das RIXUBIS-Pulver vollständig aufgelöst ist, sonst gelangt nicht die vollständige rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter. Rekonstituiertes Arzneimittel vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden.

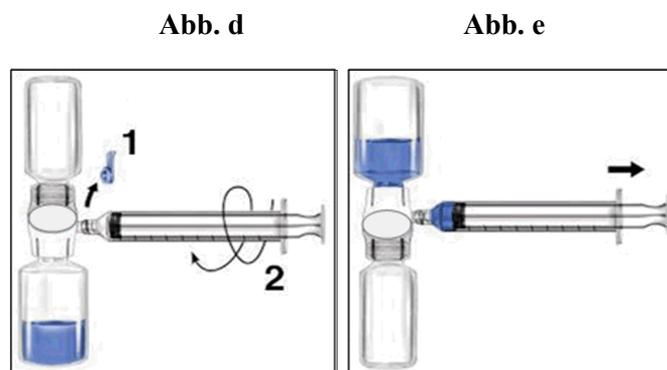


Das zubereitete Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.  
Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

#### Anwendung

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze am BAXJECT II befestigen (Abb. d).
2. Das System umdrehen (so dass die Durchstechflasche mit der rekonstituierten Lösung oben ist). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen (Abb. e).
3. Die Spritze abnehmen.
4. An der Spritze eine Butterfly-Nadel befestigen. Intravenös injizieren. Die Lösung sollte so langsam verabreicht werden, wie es für den Patienten angenehm ist, nicht schneller als 10 ml/min.



Wenn möglich, jede Verwendung von RIXUBIS mit Namen und Chargennummer des Produkts in den Aufzeichnungen (z. B. in Ihr Tagebuch) notieren, um die verwendeten Chargen zu dokumentieren.

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

#### **Wenn Sie eine größere Menge von RIXUBIS angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie RIXUBIS immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr RIXUBIS injiziert haben als empfohlen, informieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von RIXUBIS vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Fahren Sie mit der nächsten planmäßigen Injektion fort und verfahren Sie wie mit Ihrem Arzt besprochen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von RIXUBIS abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von RIXUBIS nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Im Zusammenhang mit RIXUBIS sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Dazu können Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, schwere Müdigkeit, Unruhe, Kribbelgefühl, Quaddeln, Juckreiz und Ausschlag, niedriger Blutdruck, schneller Herzschlag, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwellung im Rachen, Anaphylaxie (schwere allergische Reaktion), Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gehören. Wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt, wenn solche Anzeichen bei Ihnen auftreten. Möglicherweise ist eine sofortige ärztliche Behandlung dieser Reaktionen erforderlich (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Folgende Nebenwirkungen wurden mit RIXUBIS beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- verändertes Geschmackempfinden
- Schmerzen in Gliedmaßen.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit).

Probleme mit übermäßiger Blutgerinnung (thromboembolische Ereignisse) wurden mit diesem Arzneimittel nicht beobachtet, können aber bei allen Faktor-IX-Produkten auftreten. Dazu können Herzinfarkt, Blutgerinnsel in den Venen oder Blutgerinnsel in der Lunge gehören.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist RIXUBIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Verwenden Sie das rekonstituierte Arzneimittel unverzüglich.

Sie dürfen RIXUBIS nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar und farblos ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was RIXUBIS enthält**

- Der Wirkstoff ist Nonacog gamma (rekombinanter humaner Gerinnungsfaktor IX). Jede Durchstechflasche enthält nominell 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 I.E., entsprechend einer Konzentration von 50, 100, 200, 400 oder 600 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.
- Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Mannitol, Natriumchlorid, Calciumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel: 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie RIXUBIS aussieht und Inhalt der Packung**

RIXUBIS wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert.

Die Packung hat folgenden Inhalt:

- RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 I.E. Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen
- 5 ml sterilisiertes Wasser in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen
- ein BAXJECT II (nadelloses Rekonstitutionsgerät)

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

### **Hersteller**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**  
Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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

---

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Überwachung der Behandlung

Es wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel vorzunehmen, um die Dosis und Häufigkeit der Infusionen festzulegen. Jeder Patient reagiert möglicherweise anders auf Faktor IX und zeigt eine andere Halbwertszeit und Recovery. Bei unter- oder übergewichtigen Patienten kann eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts erforderlich sein. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Um zu gewährleisten, dass die gewünschte Faktor-IX-Aktivität im Plasma erreicht wurde, ist eine sorgfältige Überwachung unter Verwendung einer geeigneten Faktor-IX-Aktivitätsbestimmung angeraten. Falls erforderlich, sollte die Dosis und Häufigkeit der Infusionen entsprechend angepasst werden. Bei Verwendung des einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests auf Basis der Thromboplastinzeit (aPTT) 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. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

#### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie den pharmakokinetischen Parametern des Faktor IX, beispielsweise inkrementelle Recovery und Halbwertszeit.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (im Verhältnis zu normalem menschlichem Plasma) oder in Internationalen Einheiten (im Verhältnis zu einem internationalen Standard für Faktor IX in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichem Plasma.

#### *Erwachsene Patienten*

##### Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit Faktor IX pro kg Körpergewicht bei Patienten ab 12 Jahren

die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 0,9 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,5 und 1,4 I.E./dl) oder um 0,9 % der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (\% oder (I.E./dl))} \times \text{Kehrwert der ermittelten Recovery (dl/kg)}$$

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,9 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (\% oder (I.E./dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-IX-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % von normal oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen:

<b>Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-IX-Spiegel (% oder (I.E./dl))</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<u>Blutung</u> Frühstadium von Gelenksblutung (Hämarthrose), Muskelblutung oder Blutung in der Mundhöhle	20 – 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stillstand gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Hämarthrose, Muskelblutung oder Hämatom	30 – 60	Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<u>Chirurgische Eingriffe</u>  Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<u>Größere Eingriffe</u>	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

Die sorgfältige Überwachung der Substitutionstherapie ist besonders wichtig bei größeren Eingriffen oder lebensbedrohlichen Blutungen.

#### *Prophylaxe*

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B liegen die üblichen Dosen bei 40 bis 60 I.E. Faktor IX/kg Körpergewicht im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

#### *Kontinuierliche Infusion*

RIXUBIS nicht als kontinuierliche Infusion verabreichen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren:

Die Dosierung für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren entspricht der für erwachsene Patienten.

Patienten unter 12 Jahren:

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma bei Patienten unter 12 Jahren um 0,7 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,31 und 1,0 I.E./dl) oder um 0,7 % der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

Patienten unter 12 Jahren:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche} \\ \text{Einheiten} \end{array} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \begin{array}{l} \text{erwünschte} \\ \text{Faktor-IX-Erhö-} \\ \text{hung} \\ \text{(\% oder (I.E./dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Kehrwert der} \\ \text{ermittelten Recovery} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,7 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche} \\ \text{Einheiten} \end{array} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \begin{array}{l} \text{erwünschte} \\ \text{Faktor-IX-Erhö-} \\ \text{hung} \\ \text{(\% oder (I.E./dl))} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Als Richtlinie für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen kann dieselbe Tabelle wie für Erwachsene (siehe oben) verwendet werden.

Prophylaxe:

Der empfohlene Dosisbereich für Kinder unter 12 Jahren liegt bei 40 bis 80 I.E./kg im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.