

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

RIXUBIS 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder nominelt 250 IE nonakoggamma, rekombinant human koagulasjonsfaktor IX (rDNA), som tilsvarer en konsentrasjon på 50 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

RIXUBIS 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder nominelt 500 IE nonakoggamma, rekombinant human koagulasjonsfaktor IX (rDNA), som tilsvarer en konsentrasjon på 100 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

RIXUBIS 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder nominelt 1000 IE nonakoggamma, rekombinant human koagulasjonsfaktor IX (rDNA), som tilsvarer en konsentrasjon på 200 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

RIXUBIS 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder nominelt 2000 IE nonakoggamma, rekombinant human koagulasjonsfaktor IX (rDNA), som tilsvarer en konsentrasjon på 400 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

RIXUBIS 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder nominelt 3000 IE nonakoggamma, rekombinant human koagulasjonsfaktor IX (rDNA), som tilsvarer en konsentrasjon på 600 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

Styrken (IE) blir fastslått ved bruk av ettrinns koaguleringsanalyse i henhold til den europeiske farmakopé. Den spesifikke aktiviteten til RIXUBIS er ca. 200–390 IE/mg protein.

Nonakoggamma (rekombinant koagulasjonsfaktor IX) er et rensset glykoprotein med én kjede som har 415 aminosyrer. Det fremstilles med rekombinant DNA-teknologi i en CHO-cellelinje (Chinese Hamster Ovary – ovarieceller fra kinesisk hamster).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Ett hetteglass inneholder 19 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til gulhvitt. Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel). RIXUBIS er indisert for pasienter i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal skje under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av hemofili.

Overvåking av behandling

Under behandlingstiden anbefales relevante målinger av faktor IX-nivået som veiledning for dosen som skal administreres, og for hyppigheten av gjentatte infusjoner. De enkelte pasienter kan respondere forskjellig på faktor IX og kan ha ulik halveringstid og gjenvinning. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos pasienter med overvekt eller undervekt. Særlig ved store kirurgiske inngrep er nøye overvåking av substitusjonsterapien gjennom bruk av koagulasjonsanalyse (plasmafaktor IX-aktivitet) unnværlig.

For å sikre at det ønskede nivået av faktor IX-aktivitet i plasma er blitt oppnådd, anbefales nøye overvåking ved bruk av en egnet faktor IX-aktivitetsanalyse, og om nødvendig bør det utføres passende justeringer av dose og hyppighet av gjentatte infusjoner. Ved bruk av ettrinns koagulasjonsanalyse basert på in vitro-tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse av faktor IX-aktivitet i blodprøver fra pasienter, kan faktor IX-aktivitetsresultater for plasma bli signifikant påvirket av typen av aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Dette er særlig viktig ved bytte av laboratorium og/eller reagenser som brukes i analysen.

Dosering

Dose og varighet av substitusjonsterapien avhenger av alvorlighetsgraden til faktor IX-mangelen, blødningsstedet, graden av blødning og av pasientens kliniske tilstand, alder og farmakokinetiske parametere hos faktor IX, for eksempel trinnsvis forbedring og halveringstid.

Antallet enheter av faktor IX som blir administrert, blir uttrykt i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO-standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma blir uttrykt enten som en prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i forhold til en internasjonal standard for faktor IX i plasma).

Én internasjonal enhet av faktor IX-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor IX i én ml av normalt humant plasma.

Voksne

Behandling etter behov:

Beregningen av nødvendig dose av faktor IX er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet av faktor IX per kg kroppsvekt øker faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,9 IE/dl (området fra 0,5 til 1,4 IE/dl) eller 0,9 % av normal aktivitet hos pasienter som er 12 år eller eldre (for ytterligere informasjon se pkt. 5.2).

Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

$$\begin{array}{l} \text{Nødvendige} \\ \text{enheter} \end{array} = \text{kroppsvekt (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{ønsket økning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{resiprok av} \\ \text{observert gjenvinning} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

For en trinnsvis forbedring på 0,9 IE/dl per IE/kg, blir dosen beregnet slik:

$$\begin{array}{l} \text{Nødvendige} \\ \text{enheter} \end{array} = \text{kroppsvekt (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{ønsket økning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \quad \times \quad 1,1 \text{ dl/kg}$$

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effektivitet i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor IX-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

Grad av blødning/type kirurgisk prosedyre	Nødvendig faktor IX-nivå (%) eller (IE/dl)	Hyppighet av doser (timer)/varighet av behandling (dager)
<u>Blødning</u> Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning	20–40	Gjenta hver 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30–60	Gjenta infusjon hver 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger	60–100	Gjenta infusjon hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
<u>Kirurgi</u> Mindre omfattende kirurgi inkludert tanntrekking	30–60	Hver 24. time, minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
<u>Omfattende kirurgi</u>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjon hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor IX-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Nøye overvåking av erstatningsterapi er spesielt viktig i tilfeller med omfattende kirurgi eller livstruende blødninger.

Profylakse

For langsiktig profylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili B er vanlig dose 40 til 60 IE av faktor IX per kilogram kroppsvekt ved intervaller på 3 til 4 dager for pasienter som er 12 år eller eldre. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.

Kontinuerlig infusjon

RIXUBIS skal ikke administreres som kontinuerlig infusjon.

Pediatrik populasjon

Pasienter i alderen 12 til 17 år:

Dosering er den samme hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 til 17 år.

Pasienter under 12 år:

Behandling etter behov

Beregningen av nødvendig dose av faktor IX er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet av faktor IX per kg kroppsvekt øker faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,7 IE/dl (området

fra 0,31 til 1,0 IE/dl) eller 0,7 % av normal aktivitet hos pasienter som er under 12 år (for ytterligere informasjon se pkt. 5.2).

Den nødvendige doseringen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Pasienter under 12 år

$$\text{Nødvendige enheter} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket økning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times \text{resiprok av observert gjenvinning (dl/kg)}$$

For en trinnvis forbedring på 0,7 IE/dl per IE/kg, blir dosen beregnet slik:

$$\text{Nødvendige enheter} = \text{kroppsvekt(kg)} \times \text{ønsket økning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Den samme tabellen som for voksne kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Profylakse

Det anbefalte doseområdet for pediatriske pasienter under 12 år er 40 til 80 IE/kg ved intervaller på 3 til 4 dager. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Ved egenadministrering eller administrering fra en omsorgsperson er relevant opplæring påkrevet. RIXUBIS skal administreres i en hastighet som sikrer pasientens komfort, opptil maksimalt 10 ml/min.

Etter rekonstituering er løsningen klar, fargeløs og uten fremmedpartikler og har pH på 6,8 til 7,2. Osmolaliteten er høyere enn 240 m osmol/kg.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Kun luer-lock-sprøyter av plast skal brukes sammen med dette preparatet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kjent allergisk reaksjon på hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type er blitt rapportert for RIXUBIS. Legemidlet inneholder spor av hamsterproteiner. Pasienter eller deres omsorgspersoner skal rådes til å avslutte bruken av legemidlet umiddelbart og kontakte lege dersom det oppstår symptomer på overfølsomhet. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, pipende pust, hypotensjon og anafylaksi.

Risikoen er høyest i de tidlige fasene av første eksponering for faktor IX-konsentrater hos tidligere ubehandlede pasienter, spesielt hos pasienter med genmutasjoner med høy risiko. Det finnes rapporter i litteraturen som viser en forbindelse mellom forekomsten av en faktor IX-hemmer og allergiske

reaksjoner, spesielt hos pasienter med en genmutasjon med høy risiko. Derfor bør pasienter som opplever allergiske reaksjoner, evalueres for forekomst av en hemmer.

Dersom sjokk skulle forekomme, skal medisinsk standardbehandling av sjokk følges.

Hemmere

Etter gjentatt behandling med legemidler som inneholder human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) skal pasienter overvåkes for utvikling av nøytraliserende antistoffer (hemmere) som skal kvantifiseres i Bethesda-enheter (BU) ved bruk av egnet biologisk testing.

Det foreligger rapporter i litteraturen som viser en korrelasjon mellom forekomsten av en faktor IX-hemmer og allergiske reaksjoner. Derfor bør pasienter som opplever allergiske reaksjoner, evalueres for forekomst av en hemmer. Det må tas hensyn til at pasienter med faktor IX-hemmere kan ha forhøyet risiko for anafylaksi ved påfølgende eksponering for faktor IX.

På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX-konsentrater, skal den første administreringen av faktor IX, i henhold til behandlende leges vurdering, utføres under medisinsk observasjon der egnet medisinsk behandling mot allergiske reaksjoner kan gis.

Nefrotisk syndrom

Nefrotisk syndrom er blitt rapportert etter forsøk på induksjon av immuntoleranse hos hemofili B-pasienter med faktor IX-hemmere.

Tromboembolisme

På grunn av mulig risiko for trombotiske komplikasjoner bør klinisk overvåking for tidlige tegn på trombotisk og konsumptiv koagulopati startes med egnet biologisk testing ved administrering av dette legemidlet til pasienter med leversykdom, til pasienter postoperativt, til nyfødte spedbarn eller til pasienter med risiko for trombotiske fenomener eller DIC. I hver av disse situasjonene skal fordelene ved behandling med RIXUBIS veies mot risikoen for disse komplikasjonene.

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsterapi med FIX øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevet, skal risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet vurderes.

Vurderinger relatert til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt». Avhengig av kroppsvekt og dosering av RIXUBIS kan pasienten ha mottatt mer enn ett hetteglass. Dette skal tas i betraktning hos pasienter som følger en kontrollert natriumdiett.

Eldre

Kliniske studier av RIXUBIS omfattet ikke personer på 65 år eller mer. Det er ikke kjent om de reagerer annerledes enn yngre personer. Som for alle pasienter skal valg av dose for en eldre pasient tilpasses individuelt.

Pediatrik populasjon

De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom preparater med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) og andre legemidler er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av faktor IX hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier på dyr er ikke gjennomført med faktor IX. Faktor IX skal kun brukes under graviditet og amming hvis dette er klart indisert.

Amming

Det er ukjent om faktor IX/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det er ikke tilgjengelig informasjon om virkningen av faktor IX på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

RIXUBIS har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, hetetokter, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust) er blitt observert i sjeldne tilfeller og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi, og de har forekommet tidsmessig nært tilknyttet utvikling av faktor IX-hemmere (se også 4.4).

Nefrotisk syndrom er blitt rapportert etter forsøk på induksjon av immuntoleranse hos hemofili B-pasienter med faktor IX-hemmere og tidligere allergiske reaksjoner.

Utvikling av antistoffer til hamsterprotein med tilknyttede overfølsomhetsreaksjoner er blitt observert i svært sjeldne tilfeller.

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (hemmere) til faktor IX. Hvis slike hemmere forekommer, vil tilstanden manifestere seg som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det at et spesialisert hemofilisenter kontaktes.

Det er en mulig risiko for tromboembolismeepisoder etter administrering av faktor IX-produkter, med høyere risiko ved preparater med lav renhetsgrad. Bruk av faktor IX-produkter med lav renhetsgrad er blitt forbundet med tilfeller av myokardinfarkt, disseminert intravaskulær koagulasjon, venetrombose og lungeembolisme. Bruk av faktor IX med høy renhetsgrad er sjelden forbundet med slike bivirkninger.

Bivirkningstabell

Kliniske studier med RIXUBIS omfattet 99 personer med minst én eksponering for RIXUBIS, og det ble rapportert totalt 5 bivirkninger. Tabellen nedenfor er satt opp i henhold til MedDRA-organklasser (SOC og foretrukket term-nivå).

Frekvenser er blitt evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger, fra kliniske utprøvinger og spontane rapporter		
MedDRA standard organklasser	Bivirkninger	Frekvens per pasient
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^{a)}	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i ekstremitet	Vanlige

a) Bivirkning forklart i avsnittet nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type er blitt manifestert ved dyspné, pruritus, generell urtikaria og utslett.

Pediatrik populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne. Det er imidlertid ingen data tilgjengelig for tidligere ubehandlede pasienter, siden bare tidligere behandlede pasienter er blitt inkludert i de kliniske studiene. Det ble derfor ikke utført noen undersøkelse av immunogenitet for utvikling av hemmere i denne risikoutsatte populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Virkningene av doser av RIXUBIS som er høyere enn anbefalt, er ikke blitt karakterisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika. Koagulasjonsfaktor IX. ATC-kode: B02BD04.

Virkningsmekanisme

RIXUBIS inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor IX (nonakoggamma). Faktor IX er et glykoprotein med én enkeltkjede med molekylvekt ca. 68 000 dalton. Det er en vitamin K-avhengig koagulasjonsfaktor som syntetiseres i leveren. Faktor IX aktiveres av faktor XIa i det indre koagulasjonssystemet og av faktor VII/vevsfaktor-komplekset i det ytre systemet. Aktivert faktor IX i kombinasjon med aktivert faktor VIII aktiverer faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin og et koagel dannes.

Farmakodynamiske effekter

Hemofili B er en kjønnsrelatert arvelig sykdom i blodkoagulasjonen som skyldes redusert nivå av faktor IX, og som fører til større blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldig eller kirurgisk traume. Ved erstatningsterapi øker plasmanivået av faktor IX, og dermed muliggjøres en midlertidig korrigering av faktormangel og korrigering av blødningstendensene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Profylakse og kontroll av blødning hos tidligere behandlede pasienter på 12 år eller mer

Effekten av RIXUBIS er blitt evaluert i en åpen, ukontrollert del av en kombinert fase 1/3-studie, der totalt 73 mannlige tidligere behandlede pasienter mellom 12 og 59 år fikk RIXUBIS for profylakse

og/eller for behandling av blødningsepisoder etter behov. Alle personer hadde alvorlig (faktor IX-nivå <1 %) eller moderat alvorlig (faktor IX-nivå ≤2 %) hemofili B. Femtini tidligere ubehandlede pasienter fikk RIXUBIS for profylakse. Femtiseks av disse tidligere ubehandlede pasientene som fikk RIXUBIS i minst 3 måneder, ble inkludert i evalueringen av effekt for profylakse. Ytterligere 14 tidligere ubehandlede pasienter fikk RIXUBIS kun for behandling av blødningsepisoder. Personer i etter behov-kohorten måtte ha minst 12 dokumenterte blødningsepisoder som krevde behandling i løpet av de 12 månedene før inkludering. Gjennomsnittlig varighet av behandlingen i etter behov-kohorten var $3,5 \pm 1,00$ måneder (median 3,4, i området fra 1,2 til 5,1 måneder), gjennomsnittlig total årlig blødningsfrekvens (ABR) var $33,9 \pm 17,37$ med median 27,0, i området 12,9 til 73,1.

Medianverdi for ABR ved profylakse med RIXUBIS for alle blødninger var 2,0, for spontane blødninger 0,0, og for leddblødninger 0,0. 24 personer (42,9 %) opplevde null blødninger.

Totalt 249 blødningsepisoder ble behandlet med RIXUBIS, og av disse var 197 leddblødninger og 52 ikke-leddblødninger (bløtvev, muskel, kroppshulrom, intrakranielt og annet). Av totalt 249 blødningsepisoder var 163 moderate, 71 var mindre og 15 var omfattende. Behandlingen var individualisert basert på alvorlighetsgrad, årsak og blødningssted. Av de 249 blødningsepisodene ble flertallet (211; 84,7 %) behandlet med 1–2 infusjoner. Hemostatisk effekt ved stanset blødning ble rangert som utmerket eller god i 96 % av alle behandlede blødningsepisoder.

Profylakse og kontroll av blødning hos tidligere ubehandlede personer under 12 år:

Effekten av RIXUBIS er blitt evaluert i en kombinert fase 2/3-studie der totalt 23 mannlige tidligere ubehandlede pasienter mellom 1,8 og 11,8 år (medianalder 7,10 år) med 11 pasienter <6 år, fikk RIXUBIS for profylakse og kontroll av blødningsepisoder. Alle personene hadde alvorlig (faktor IX-nivå <1 %) eller moderate alvorlig (faktor IX-nivå ≤2 %) hemofili B. Alle de 23 personene fikk profylaktisk behandling med RIXUBIS i minst 3 måneder og ble inkludert i evalueringen av effekt for profylakse.

Medianverdi for ABR var 2,0, for spontane blødninger 0,0 og for leddblødninger 0,0. Ni personer (39,1 %) opplevde null blødninger.

Totalt 26 blødningsepisoder ble behandlet med RIXUBIS, og av disse skyldtes 23 blødninger skade, 2 var spontane og 1 hadde ukjent årsak. 19 blødninger var ikke knyttet til ledd (bløtvev, muskel, kroppshulrom, intrakranielt og annet) og 7 var leddblødninger hvorav 1 var en blødning inn i et utsatt ledd. Av de 26 blødningsepisodene var 15 mindre, 9 moderate og 2 omfattende. Behandlingen ble individualisert basert på alvorlighetsgrad, årsak og blødningssted. Flertallet (23; 88,5 %) ble behandlet med 1–2 infusjoner. Hemostatisk effekt ved stanset blødning ble rangert som utmerket eller god i 96,2 % av alle behandlede blødningsepisoder.

Perioperativ behandling:

Sikkerhet og effekt under perioperative forhold ble evaluert i en fase 3-studie som var prospektiv og åpen med flere sentre, med mannlige tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B ved bruk av RIXUBIS. Per protokoll-effektanalysen omfatter 37 inngrep som ble utført på 27 pasienter mellom 17 og 57 år som gjennomgikk omfattende eller mindre omfattende kirurgiske inngrep; dentale eller andre kirurgiske invasive prosedyrer. 20 prosedyrer var omfattende inkludert 13 med ortopedisk og 3 med dental kirurgi. 17 prosedyrer inkludert 10 med trekking av tenner ble ansett som mindre. Pasienter som hadde omfattende kirurgi, måtte gjennomgå en farmakokinetisk evaluering. Alle pasienter ble dosert basert på deres nyeste individuelle trinnvise forbedring. Den anbefalte innledende bolusdosen av RIXUBIS ble gitt for å sikre opprettholdelse av et faktor IX-aktivitetsnivå under kirurgi på 80–100 % for omfattende kirurgi og 30–60 % for mindre omfattende kirurgi. RIXUBIS ble administrert med bolusinfusjoner.

Hemostase ble opprettholdt hele tiden mens studien pågikk.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RIXUBIS hos tidligere ubehandlede pasienter ved behandling og profylakse av hemofili B (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tidligere behandlede pasienter – 12 år eller eldre:

En randomisert, blindet, kontrollert farmakokinetisk overkrysningsstudie av RIXUBIS og en komparator ble utført med ikke-blødende menn (≥ 15 år) som en del av en pivotalstudie i kombinert fase 1/3. Personene fikk ett av legemidlene som én intravenøs infusjon. Middelerverdi (\pm SD) og median for dose av RIXUBIS per protokoll-analysesett (n = 25) var henholdsvis $74,69 \pm 2,37$ og $74,25$ IE/kg med en variasjonsbredde fra 71,27 til 79,38 IE/kg. De farmakokinetiske parameterne ble beregnet fra faktor IX-aktivitetsmålinger for blodprøver innhentet opptil 72 timer etter hver infusjon.

Den farmakokinetiske evalueringen ble gjentatt for RIXUBIS i en åpen, ikke-kontrollert studie med menn som deltok i den første farmakokinetiske overkrysningsstudien, hadde fått profylaktisk behandling med RIXUBIS i 26 ± 1 uker (middelerverdi \pm SD) og hadde akkumulert minst 30 dager med eksponering for RIXUBIS. RIXUBIS-doseområdet i den gjentatte farmakokinetiske studien var fra 64,48 til 79,18 IE/kg (n = 23).

Farmakokinetiske parametere for evaluerbare personer (per protokoll-analyse) er oppgitt i tabellen nedenfor.

Parameter	RIXUBIS Første krysstudie (N = 25)	RIXUBIS Gjentatt evaluering (N = 23)
AUC _{0-72 t} (IE.t/dl) ^a Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$1067,81 \pm 238,42$ 1108,35 (696,07 - 1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ 1170,26 (753,85 - 1626,81)
Trinnvis forbedring ved C _{maks} (IE/dl: IE/kg) ^b Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$0,87 \pm 0,22$ 0,88 (0,53 - 1,35)	$0,95 \pm 0,25$ 0,93 (0,52 - 1,38)
Halveringstid (t) Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$26,70 \pm 9,55$ 24,58 (15,83 - 52,34)	$25,36 \pm 6,86$ 24,59 (16,24 - 42,20)
C _{maks} (IE/dl) Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$66,22 \pm 15,80$ 68,10 (41,70 - 100,30)	$72,75 \pm 19,73$ 72,40 (38,50 - 106,30)
Gjennomsnittlig oppholdstid (t) Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$30,82 \pm 7,26$ 28,93 (22,25 - 47,78)	$29,88 \pm 4,16$ 29,04 (21,32 - 37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Middelerverdi \pm SD Median (område)	$2,02 \pm 0,77$ 1,72 (1,10 - 3,94)	$1,79 \pm 0,45$ 1,74 (1,12 - 2,72)
Clearance (dl/(kg.t)) Middelerverdi \pm SD Median (variasjonsbredde)	$0,0644 \pm 0,0133$ 0,0622 (0,0426 - 0,0912)	$0,0602 \pm 0,0146$ 0,0576 (0,0413 - 0,0945)

^a Areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven for tiden 0–72 timer etter infusjon.

^b Beregnet som (C_{maks} - baseline for faktor IX) dividert med dosen i IE/kg, der C_{maks} er maksimal faktor IX-måling etter infusjon.

^c Distribusjonsvolum ved steady state

Trinnvis forbedring 30 minutter etter infusjon ble fastsatt for alle personer i studien i kombinert fase 1/3 på eksponeringsdag 1, ved deres besøk i uke 5, 13 og 26 og ved fullføring eller avslutning av studien, hvis dette ikke falt sammen med besøket i uke 26. Dataene viser at trinnvis forbedring er enhetlig over tid (se tabellen nedenfor).

	Eksponeringsdag 1 (N = 73)	Uke 5 (N = 71)	Uke 13 (N = 68)	Uke 26 (N = 55)	Ved fullføring / avslutning av studien^b (N = 23)
Trinnvis forbedring 30 min etter infusjon (IE/dl: IE/kg) ^a Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	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)

^a Beregnet som ($C_{30 \text{ min}}$ - baseline for faktor IX) dividert med dosen i IE/kg, der $C_{30 \text{ min}}$ er faktor IX-målingen 30 minutter etter infusjon.

^b Hvis det ikke var sammenfall med besøk i uke 26.

Pediatrik populasjon (tidligere behandlede pasienter yngre enn 12 år)

Alle de 23 guttene som gjennomgikk en første farmakokinetisk evaluering av RIXUBIS i en ikke-blødende tilstand som en del av den pediatrike studien i kombinert fase 2/3. Personene ble randomisert til én av to blodprøvetakingssekvenser for å redusere belastningen ved hyppig tapping av blod hos de enkelte personene. Middelverdi (± SD) og median for dose av RIXUBIS i det fulle analysesettet (n = 23) var henholdsvis $75,50 \pm 3,016$ og $75,25$ IE/kg med en variasjonsbredde fra 70,0 til 83,6 IE/kg. De farmakokinetiske parameterne ble beregnet fra faktor IX-aktivitetsmålinger for blodprøver innhentet opptil 72 timer etter infusjonen.

Farmakokinetiske parametere for alle personer (fullt analysesett) er oppgitt i tabellen nedenfor.

Parameter	<6 år (N = 11)	6 – <12 år (N = 12)	Alle (N = 23)
AUC_{inf} (IE.t/dl) ^a Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488 - 947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730 - 1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488 - 1138)
Halveringstid (t) Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	$27,67 \pm 2,66$ 27,28 (24,0 - 32,2)	$23,15 \pm 1,58$ 22,65 (21,8 - 27,4)	$25,31 \pm 3,13$ 24,48 (21,8 - 32,2)
Gjennomsnittlig oppholdstid (t) Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	$30,62 \pm 3,27$ 30,08 (26,2 - 36,2)	$25,31 \pm 1,83$ 24,74 (23,7 - 30,3)	$27,85 \pm 3,73$ 26,77 (23,7 - 36,2)
V_{ss}^b (dl/kg) Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	$3,22 \pm 0,52$ 3,16 (2,65 - 4,42)	$2,21 \pm 0,32$ 2,185 (1,70 - 2,70)	$2,7 \pm 0,67$ 2,69 (1,70 - 4,42)
Clearance (dl/(kg.t)) Middelverdi ± SD Median (variasjonsbredde)	$0,1058 \pm 0,01650$ 0,1050 (0,081 - 0,144)	$0,0874 \pm 0,01213$ 0,0863 (0,069 - 0,108)	$0,0962 \pm 0,01689$ 0,0935 (0,069 - 0,144)

- ^a Areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven for tiden 0 til uendelig.
^b Distribusjonsvolum ved steady state

Trinnvis forbedring 30 minutter etter infusjon ble fastsatt for alle personer i studien i kombinert fase 2/3 ved den innledende farmakokinetiske evalueringen (eksponeringsdag 1), ved deres besøk i uke 5, 13 og 26 og ved fullføring eller avslutning av studien, hvis dette ikke falt sammen med besøket i uke 26. Dataene viser at trinnvis forbedring er konsistent over tid i alle pediatrike aldersgrupper. Se tabellene nedenfor.

Trinnvis forbedring med RIXUBIS 30 minutter etter infusjon, begge pediatrike aldersgrupper:

Trinnvis forbedring 30 min etter infusjon	PK (ED 1) Alle (N = 22)	Uke 5 Alle (N = 23)	Uke 13 Alle (N = 21)	Uke 26 Alle (N = 21)
(IE/dL: IE/kg) ^a	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Middelverdi ± SD	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 (variasjonsbredde)				

^a Beregnet som (C_{30 min} - baseline for faktor IX) dividert med dosen i IE/kg, der C_{30 min} er faktor IX-målingen 30 minutter etter infusjon.

Trinnvis forbedring med RIXUBIS 30 minutter etter infusjon, pediatrike pasienter <6 år:

Trinnvis forbedring 30 min etter infusjon	PK (ED 1) Alle (N = 10)	Uke 5 Alle (N = 11)	Uke 13 Alle (N = 10)	Uke 26 Alle (N = 10)
(IE/dL: IE/kg) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Middelverdi ± SD	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 (variasjonsbredde)				

^a Beregnet som (C_{30 min} - baseline for faktor IX) dividert med dosen i IE/kg, der C_{30 min} er faktor IX-målingen 30 minutter etter infusjon.

Trinnvis forbedring med RIXUBIS 30 minutter etter infusjon, pediatrike pasienter 6 til <12 år:

Trinnvis forbedring 30 min etter infusjon	PK (ED 1) Alle (N = 12)	Uke 5 Alle (N = 12)	Uke 13 Alle (N = 11)	Uke 26 Alle (N = 11)
(IE/dL: IE/kg) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Middelverdi ± SD	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 (variasjonsbredde)				

^a Beregnet som (C_{30 min} - baseline for faktor IX) dividert med dosen i IE/kg, der C_{30 min} er faktor IX-målingen 30 minutter etter infusjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

RIXUBIS var ikke trombogent ved en dose på 750 IE/kg i en hemostasemodell hos kaniner (Wessler-test).

RIXUBIS forårsaket ingen kliniske, respiratoriske eller kardiovaskulære bivirkninger opp til 450 IE/kg hos javaape.

Det er ikke blitt utført undersøkelser av karsinogenitet, reduksjon av fertilitet og fosterutvikling.

RIXUBIS ble godt tolerert i toksisitetsstudier med enkeltdose og gjentatt dose til mus, rotter og javaape opp til doser på 7500 IE/kg (enkeltdose) og 750 IE/kg (gjentatt administrering).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Sukrose

Mannitol

Natriumklorid

Kalsiumklorid

L-histidin

Polysorbat 80

Oppløsningsvæske

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Kun luer-lock-sprøyter av plast skal brukes sammen med dette legemidlet. Det kan forekomme feil dosering som følge av adsorpsjon av human koagulasjonsfaktor IX til de innvendige overflatene i noen typer infusjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 3 timer ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitusjonsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Om legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelsene før bruk brukerens ansvar. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk

Én pakning inneholder et hetteglass med pulver (type I-glass) med en propp (butylgummi) og en avtagbar forsegling, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsvæske (type I-glass) med en propp (klorbutylgummi) og en avtagbar forsegling, samt en nålefri rekonstitusjonsenhet (BAXJECT II). Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

RIXUBIS skal administreres intravenøst etter rekonstitusjon av pulveret med oppløsningsvæsken som følger med.

- Til rekonstitusjon skal kun oppløsningsvæsken og rekonstitusjonsenheten (BAXJECT II) i pakningen brukes.
- Til administrering er bruk av en luer-lock-sprøyte påkrevet.
- Skal ikke brukes hvis BAXJECT II-enheten, dens sterile barrieresystem eller pakning er skadet eller viser noe tegn på forringelse.

Rekonstitusjon

Bruk aseptisk teknikk

1. Hvis legemidlet er oppbevart i kjøleskap, ta både RIXUBIS pulver og oppløsningsvæske ut av kjøleskapet og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C og 30 °C).
2. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
3. Fjern hettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør proppene med alkoholservietter. Plasser hetteglassene på en plan, ren flate.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II-enheten ved å ta av papirløkket uten å berøre innsiden (figur a). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen, og sett den klare plastspiken gjennom oppløsningsvæskeproppen. Ta tak i kanten av pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II (figur b). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-enheten.
7. Med BAXJECT II festet til hetteglasset med oppløsningsvæske snus systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæske er over enheten. Sett den hvite plastspiken gjennom RIXUBIS-proppen. Vakuemet vil trekke oppløsningsvæsken inn i RIXUBIS-hetteglasset (figur c).
8. Sving forsiktig til alt materialet er oppløst. Legemidlet oppløses raskt (innen 2 minutter). Påse at RIXUBIS løser seg helt opp, for ellers vil ikke all rekonstituert væske passere gjennom enhetens filter. Rekonstituerte legemidler skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Væsken skal være klar eller svakt opaliserende. Ikke bruk væsker som er grumsete eller har bunnfall.



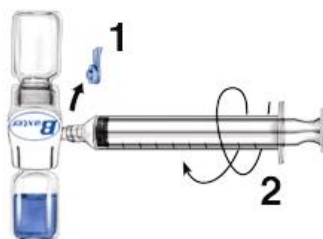
Preparatet skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstitusjon.
Brukes umiddelbart.

Administrering

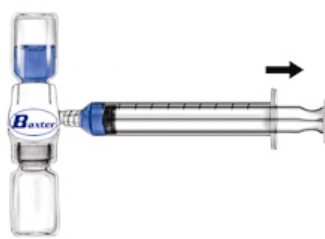
Bruk aseptisk teknikk

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II (figur d).
2. Snu systemet (hetteglasset med den rekonstituerte væsken må være øverst). Trekk den rekonstituerte væsken inn i sprøyten ved å trekke stempelet tilbake langsomt (figur e).
3. Koble fra sprøyten.
4. Fest en kanyle med vinger til sprøyten. Injiser intravenøst. Væsken skal administreres langsomt, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, og som ikke overskrider 10 ml per minutt.

Figur d



Figur e



Når det er mulig, skal navnet på legemidlet og produktnummeret registreres hver gang RIXUBIS brukes (for eksempel i dagboken) for å holde oversikt over legemidler og produktbatcher som er brukt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 desember 2014
Dato for siste fornyelse: DD måned ÅÅÅÅ

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth an der Donau
Østerrike

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlige for batch release

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE nonakoggamma, ca. 50 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, sukrose, kalsiumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Oppløsningsvæske: sterilt vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIXUBIS 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RIXUBIS 250 IE pulver til injeksjonsvæske
nonakoggamma
i.v

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Injeksjonsvæske til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE nonakoggamma, ca. 100 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, sukrose, kalsiumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Oppløsningsvæske: sterilt vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIXUBIS 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RIXUBIS 500 IE pulver til injeksjonsvæske
nonakoggamma
i.v.-bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Injeksjonsvæske til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1000 IE nonakoggamma, ca. 200 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, sukrose, kalsiumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Oppløsningsvæske: sterilt vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIXUBIS 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RIXUBIS 1000 IE pulver til injeksjonsvæske
nonakoggamma
i.v.-bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Injeksjonsvæske til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 2000 IE nonakoggamma, ca. 400 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, sukrose, kalsiumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Oppløsningsvæske: sterilt vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIXUBIS 2000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RIXUBIS 2000 IE pulver til injeksjonsvæske
nonakoggamma
i.v.-bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Injeksjonsvæske til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2000 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 3000 IE nonakoggamma, ca. 600 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, sukrose, kalsiumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Oppløsningsvæske: sterilt vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIXUBIS 3000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

RIXUBIS 3000 IE pulver til injeksjonsvæske
nonakoggamma
i.v.-bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Injeksjonsvæske til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3000 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

RIXUBIS 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
RIXUBIS 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva RIXUBIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RIXUBIS
3. Hvordan du bruker RIXUBIS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RIXUBIS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva RIXUBIS er og hva det brukes mot

RIXUBIS inneholder virkestoffet nonakoggamma og er et koagulasjonsfaktor IX-produkt. Faktor IX er en normal bestanddel i menneskelig blod, som er nødvendig for effektiv blodkoagulering. RIXUBIS brukes hos pasienter med hemofili B (Christmas' sykdom, en arvelig blødersykdom som forårsakes av mangel på faktor IX). RIXUBIS fungerer ved å erstatte det faktor IX som mangler, slik at pasientens blod kan koagulere.

RIXUBIS brukes til behandling og forebygging av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper.

2. Hva du må vite før du bruker RIXUBIS

Bruk ikke RIXUBIS

- dersom du er allergisk overfor nonakoggamma eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hamsterproteiner

Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type er mulige med RIXUBIS. Stopp infusjonen og kontakt legen din umiddelbart eller oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis du opplever tidlige tegn på overfølsomhet/allergiske reaksjoner, for eksempel elveblest, utslett, tetthet i brystet, pipende pust, lavt blodtrykk eller anafylaksi (alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake vansker med å svelge og/eller puste, rødt eller opphovnet ansikt og/eller røde eller opphovnede hender). Det kan hende legen må behandle deg raskt for disse reaksjonene. Det kan også hende legen tar en blodprøve for å kontrollere

om du har utviklet aktivitetesnøytraliserende antistoffer (hemmere) mot legemidlet, siden hemmere også kan utvikles sammen med allergier. Pasienter med faktor IX-hemmere kan ha økt risiko for anafylaksi ved fremtidig behandling med faktor IX.

Snakk med legen din umiddelbart hvis blødningen ikke stopper som forventet, eller hvis du opplever at du må øke bruken av RIXUBIS betydelig for å kontrollere en blødning. Legen vil ta en blodprøve for å kontrollere om du har utviklet aktivitetesnøytraliserende antistoffer (hemmere) mot RIXUBIS. Risikoen for å utvikle hemmere er høyest hos pasienter som ikke er blitt behandlet med et faktor IX-erstatningslegemiddel før, eller som er i de tidlige fasene av behandling, det vil si for små barn.

Produksjonen av faktor IX i kroppen er styrt av faktor IX-genet. Pasienter som har bestemte mutasjoner i faktor IX-genet, for eksempel omfattende sletting, kan ha større sannsynlighet for faktor IX-hemmere og allergisk reaksjon i den tidlige fasen med ethvert faktor IX-konsentrat. Hvis det er kjent at du har en slik mutasjon, vil legen derfor overvåke deg mer nøye for tegn på en allergisk reaksjon.

Hvis du lider av lever- eller hjertesykdom, eller hvis du har hatt en større operasjon nylig, må du fortelle det til legen, siden det er økt risiko for komplikasjoner med levring av blodet (koagulering).

Nyresykdom (nefrotisk syndrom) er blitt rapportert etter høye doser av faktor IX hos hemofili B-pasienter med faktor IX-hemmere og tidligere allergiske reaksjoner.

Når det er mulig, skal navnet på legemidlet og produktnummeret registreres hver gang RIXUBIS brukes (for eksempel i dagboken) for å holde oversikt over legemidler og produktbatcher som er brukt.

Andre legemidler og RIXUBIS

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er ingen kjente interaksjoner mellom RIXUBIS og andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hemofili B forekommer svært sjelden hos kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

RIXUBIS har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

RIXUBIS inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt». Avhengig av kroppsvekt og dosering av RIXUBIS kan du ha mottatt mer enn ett hetteglass. Dette skal tas i betraktning dersom du følger en kontrollert natriumfattig diett.

3. Hvordan du bruker RIXUBIS

Behandling med RIXUBIS vil bli startet av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hemofili B.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen din hvis du er usikker.

Legen vil bestemme dosen av RIXUBIS som du får. Denne dosen og behandlingsvarigheten vil avhenge av alvorlighetsgraden til din faktor IX-mangel, blødningsstedet og graden av blødning og av din kliniske tilstand og alder og hvor raskt kroppen bruker opp faktor IX, noe som må kontrolleres regelmessig.

RIXUBIS administreres ved intravenøs infusjon (IV) etter at legen eller sykepleieren har rekonstituert pulveret med oppløsningsvæsken som følger med. Du eller en annen kan også administrere RIXUBIS som en injeksjon, men bare etter å ha fått tilstrekkelig opplæring.

Rekonstitusjon og administrering

- Til rekonstitusjon skal kun oppløsningsvæsken og rekonstitusjonsenheten (BAXJECT II) i pakningen brukes
- Til administrering er bruk av en luer-lock-sprøyte påkrevet
- Skal ikke brukes hvis BAXJECT II-enheten, dens sterile barrieresystem eller pakning er skadet eller viser noe tegn på forringelse

Rekonstitusjon

Bruk aseptisk teknikk

1. Hvis legemidlet er oppbevart i kjøleskap, ta både RIXUBIS pulver og oppløsningsvæske ut av kjøleskapet og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C og 30 °C).
2. Vask hendene grundig med såpe og varmt vann.
3. Fjern hettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør proppene med alkoholservietter. Plasser hetteglassene på en plan, ren flate.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II-enheten ved å ta av papirløkket uten å berøre innsiden (figur a). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen, og sett den klare plastspiken gjennom oppløsningsvæskeproppen. Ta tak i kanten av pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II (figur b). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-enheten.
7. Med BAXJECT II festet til hetteglasset med oppløsningsvæske snus systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæske er over enheten. Sett den hvite plastspiken gjennom RIXUBIS-proppen. Vakuemet vil trekke oppløsningsvæsken inn i RIXUBIS-hetteglasset (figur c).
8. Sving forsiktig til alt materialet er oppløst. Legemidlet oppløses raskt (innen 2 minutter). Påse at RIXUBIS løser seg helt opp, for ellers vil ikke all rekonstituert væske passere gjennom enhetens filter. Rekonstituerte legemidler skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Væsken skal være klar eller svakt opaliserende. Ikke bruk væske som er grumsete eller har bunnfall.



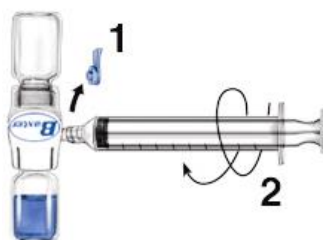
Preparatet skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstitusjon.
Brukes umiddelbart.

Administrering

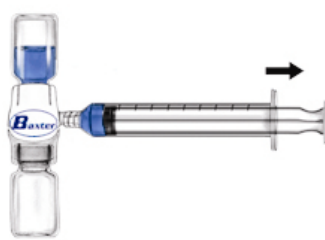
Bruk aseptisk teknikk

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II (figur d).
2. Snu systemet (hetteglasset med den rekonstituerte væsken må være øverst). Trekk den rekonstituerte væsken inn i sprøyten ved å trekke stempelet tilbake langsomt (figur e).
3. Koble fra sprøyten.
4. Fest en kanyle med vinger til sprøyten. Injiser intravenøst. Væsken skal administreres langsomt, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, og som ikke overskrider 10 ml per minutt.

Figur d



Figur e



Når det er mulig, skal navnet på legemidlet og produktnummeret registreres hver gang RIXUBIS brukes (for eksempel i dagboken) for å holde oversikt over legemidler og produktbatcher som er brukt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Dersom du tar for mye av RIXUBIS

Bruk alltid RIXUBIS nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du har injisert mer RIXUBIS enn anbefalt, må du orientere legen så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta RIXUBIS

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med neste injeksjon som planlagt, og fortsett slik legen har forklart.

Dersom du avbryter behandlingen med RIXUBIS

Ikke slutt å bruke RIXUBIS uten å rådføre deg med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type er mulige med RIXUBIS. Slike reaksjoner kan omfatte svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, hetetokter, letargi, uro, kribling, elveblest, kløe og utslett, lavt blodtrykk, rask puls, tetthet i brystet, pipende pust, opphovning i halsen, anafylaksi (alvorlig allergisk reaksjon), hodepine, kvalme og brekninger. Kontakt legen umiddelbart hvis du opplever slike tegn. Det kan hende legen må behandle deg raskt for disse reaksjonene (se "Advarsler og forsiktighetsregler" i avsnitt 2).

Følgende bivirkninger er blitt observert med RIXUBIS:

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 pasienter)

- endret smak
- smerte i lemmer.

Bivirkninger med ikke kjent hyppighet (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)

Problemer med for kraftig blodkoagulering (tromboembolismeepisoder) er ikke blitt observert med dette legemidlet, men kan forekomme med alle faktor IX-produkter. Disse kan omfatte hjerteinfarkt, blodpropper i blodårene eller blodpropper i lungene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer RIXUBIS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglassetiketten etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

Bruk den rekonstituerte væsken umiddelbart.

Ikke bruk RIXUBIS hvis væsken ikke er klar og fargeløs.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av RIXUBIS

- Virkestoff er nonakoggamma (rekombinant human koagulasjonsfaktor IX). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE, som tilsvarer en konsentrasjon på 50, 100, 200, 400 eller 600 IE/ml etter rekonstitusjon med 5 ml oppløsningsvæske.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er sukrose, mannitol, natriumklorid, kalsiumklorid, L-histidin, polysorbat 80.

Hetteglass med oppløsningsvæske: 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan RIXUBIS ser ut og innholdet i pakningen

RIXUBIS leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Innholdet i pakningen er:

- ett hetteglass med RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE pulver i et hetteglass av glass med en gummipropp
- ett hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker i et hetteglass av glass med en gummipropp
- én BAXJECT II (nålefri rekonstitusjonsenhet)

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike
Tlf.: +800 66838470
E-post: medinfoEMEA@shire.com

Tilvirker

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Overvåking av behandling

Under behandlingstiden anbefales relevante målinger av faktor IX-nivået som veiledning for dosen som skal administreres, og for hyppigheten av gjentatte infusjoner. De enkelte pasienter kan respondere forskjellig på faktor IX og kan ha ulik halveringstid og forbedringsrater. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos pasienter med overvekt eller undervekt. Særlig ved store kirurgiske inngrep er nøye overvåking av substitusjonsterapien gjennom bruk av koagulasjonsanalyse (plasmafaktor IX-aktivitet) unnværlig.

For å sikre at det ønskede nivået av faktor IX-aktivitet i plasma er blitt oppnådd, anbefales nøye overvåking ved bruk av en egnet faktor IX-aktivitetsanalyse, og om nødvendig bør det utføres passende justeringer av dose og hyppighet av gjentatte infusjoner. Ved bruk av ettrinns koagulasjonsanalyse basert på in vitro-tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse av faktor IX-aktivitet i blodprøver fra pasienter, kan faktor IX-aktivitetsresultater for plasma bli signifikant påvirket av typen av aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Dette er særlig viktig ved bytte av laboratorium og/eller reagenser som brukes i analysen.

Dosering

Dose og varighet av substitusjonsterapien avhenger av alvorlighetsgraden til faktor IX-mangel, blødningsstedet og graden av blødning og av pasientens kliniske tilstand, alder og farmakokinetiske parametere hos faktor X, for eksempel trinnvis forbedring og halveringstid.

Antallet enheter av faktor IX som blir administrert, blir uttrykt i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO-standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma blir uttrykt enten som en prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i forhold til en internasjonal standard for faktor IX i plasma).

Én internasjonal enhet av faktor IX-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor IX i én ml av normalt humant plasma.

Voksne

Behandling etter behov:

Beregningen av nødvendig dose av faktor IX er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet av faktor IX per kg kroppsvekt øker faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,9 IE/dl (området fra 0,5 til 1,4 IE/dl) eller 0,9 % av normal aktivitet hos pasienter som er 12 år eller eldre (for ytterligere informasjon se pkt. 5.2).

Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket økning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times \text{resiprok av observert gjenvinning (dl/kg)}$$

For en inkrementell gjenvinning på 0,9 IE/dl per IE/kg, blir dosen beregnet slik:

$$\text{Nødvendige enheter} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket økning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effektivitet i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor IX-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

Grad av blødning/type kirurgisk prosedyre	Nødvendig faktor IX-nivå (% eller (IE/dl))	Hyppighet av doser (timer)/varighet av behandling (dager)
<u>Blødning</u> Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning	20 – 40	Gjenta hver 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta infusjon hver 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger	60 – 100	Gjenta infusjon hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
<u>Kirurgi</u> Mindre omfattende kirurgi inkludert tanntrekking	30 – 60	Hver 24. time, minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
<u>Omfattende kirurgi</u>	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjon hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor IX-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Nøye overvåking av erstatningsterapi er spesielt viktig i tilfeller med omfattende kirurgi eller livstruende blødninger.

Profylakse

For langsiktig profylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili B er vanlig dose 40 til 60 IE av faktor IX per kilogram kroppsvekt ved intervaller på 3 til 4 dager for pasienter som er 12 år eller eldre. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.

Kontinuerlig infusjon

RIXUBIS skal ikke administreres som kontinuerlig infusjon.

Pediatrik populasjon

Pasienter i alderen 12 til 17 år:

Dosering er den samme hos voksne og pediatrike pasienter fra 12 til 17 år.

Pasienter under 12 år:

Behandling etter behov

Beregningen av nødvendig dose av faktor IX er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet (IE) av faktor IX per kg kroppsvekt øker faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,7 IE/dl (området fra 0,31 til 1,0 IE/dl) eller 0,7 % av normal aktivitet hos pasienter som er under 12 år (for ytterligere informasjon se pkt. 5.2).

Den nødvendige doseringen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Pasienter under 12 år:

$$\begin{array}{l} \text{Nødvendige} \\ \text{enheter} \end{array} = \begin{array}{l} \text{kroppsvekt} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{ønsket økning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{resiprok av} \\ \text{observert gjenvinning (dl/kg)} \end{array}$$

For en trinnvis forbedring på 0,7 IE/dl per IE/kg, blir dosen beregnet slik:

$$\begin{array}{l} \text{Nødvendige} \\ \text{enheter} \end{array} = \begin{array}{l} \text{kroppsvekt} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{ønsket økning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Den samme tabellen som for voksne kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Profylakse:

Det anbefalte doseområdet for pediatrike pasienter under 12 år er 40 til 80 IE/kg ved intervaller på 3 til 4 dager. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.