

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIXUBIS 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

RIXUBIS 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En flaska innehåller nominellt 250 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), motsvarande en koncentration av 50 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

RIXUBIS 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En flaska innehåller nominellt 500 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), motsvarande en koncentration av 100 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

RIXUBIS 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En flaska innehåller nominellt 1000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), motsvarande en koncentration av 200 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

RIXUBIS 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En flaska innehåller nominellt 2000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), motsvarande en koncentration av 400 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

RIXUBIS 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En flaska innehåller nominellt 3000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), motsvarande en koncentration av 600 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

Potensen (IE) har fastställts med användning av den europeiska farmakopéns koagulationsanalys i ett steg. RIXUBIS specifika aktivitet är cirka 200-390 IE/mg protein.

Nonacog gamma (rekombinant koagulationsfaktor IX) är ett renat enkelkedjegykoprotein som innehåller 415 aminosyror. Det framställts i en äggstockscellinje från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, DNA) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En flaska innehåller 19 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till mörkvitt. Spädningsvätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist). RIXUBIS är indikerat till patienter i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska påbörjas under tillsyn av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Behandlingsövervakning

Under behandlingens gång rekommenderas lämpligt fastställande av faktor IX-nivåerna som vägledning för vilken dos som ska administreras samt frekvensen vid upprepade infusioner. Enskilda patienters respons på faktor IX kan variera, och de kan uppvisa olika halveringstider och återhämtning. Dos baserat på kroppsvikt kan kräva justering hos underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet när det gäller större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (faktor IX-aktivitet i plasma) nödvändig.

För att säkerställa att önskad nivå av faktor IX-aktivitet i plasma har uppnåtts rekommenderas noggrann övervakning med lämplig analys av faktor IX-aktivitet och vid behov ska lämpliga justeringar av dosen och frekvensen av upprepade infusioner göras. Vid användning av en tromboplastintidsbaserad enstegs koagulationsanalys (aPTT) *in vitro* för att fastställa faktor IX-aktiviteten i patienternas blodprover kan resultaten för faktor IX-aktivitet påverkas signifikant av såväl den typ av aPTT-reagens som den typ av referensstandard som används i analysen. Detta är betydelsefullt i synnerhet när man byter laboratorium och/eller ändrar de reagens som används i analysen.

Dosering

Substitutionsbehandlingsdosen och varaktighet beror på svårighetsgraden på faktor IX-bristen, var och hur omfattande blödningen är samt på patientens kliniska tillstånd, ålder och farmakokinetiska parametrar för faktor IX, t.ex. utbyte (incremental recovery) och halveringstid.

Antalet enheter faktor IX som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), relaterat till aktuell WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma uttrycks antingen som en procentandel (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet faktor IX-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

Vuxna patienter

Behandling vid behov:

Beräkningen av erforderlig dos av faktor IX baseras på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,9 IE/dl (intervall från 0,5 till 1,4 IE/dl) eller 0,9 % av normal aktivitet hos patienter 12 år och äldre (se avsnitt 5.2 för mer information).

Erforderlig dos fastställs med hjälp av följande formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderligt} \\ \text{antal enheter} \end{array} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \begin{array}{l} \text{önskad ökning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{motsvarande} \\ \text{observerad} \\ \text{återhämtning (recovery)} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

För en stegvis återhämtning av 0,9 IE/dl per IE/kg beräknas dosen enligt följande:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderligt} \\ \text{antal enheter} \end{array} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \begin{array}{l} \text{önskad ökning av faktor IX} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \end{array} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Vilken mängd som ska administreras samt administreringsfrekvensen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det enskilda fallet.

Vid följande blödningshändelser bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under given plasmaaktivitetsnivå (i % av normalvärdet eller IE/dl) under motsvarande period. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Grad av blödning/typ av kirurgiskt ingrepp	Faktor IX-nivå som krävs (%) eller (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingens varaktighet (antal dagar)
<u>Hemorragi</u> Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 – 40	Upprepas var 24:e timme. Minst 1 dag tills blödningsepisoden enligt vad som indikeras av smärta har stillats eller läkning skett.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 – 60	Upprepa infusionen var 24:e timme i 3–4 dagar tills smärta och akut funktionsnedsättning har åtgärdats.
Livshotande blödningar.	60 – 100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills hotet har avvärijts.
<u>Kirurgi</u> Mindre operation, inklusive utdragning av en tand	30 – 60	Var 24:e timme, minst 1 dag, tills läkning uppnås.
<u>Större operation</u>	80 – 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat sårläkning sker, därefter behandling i minst ytterligare 7 dagar för att bibehålla en faktor IX-aktivitet på 30 % till 60 % (IE/dl).

Noggrann övervakning av substitutionsterapin är särskilt viktigt vid större operation eller livshotande blödningar.

Profylax

Som långsiktigt profylax mot blödning till patienter med svår hemofili B är de normala doserna 40 till 60 IE faktor IX per kg kroppsvikt med 3 till 4 dagars mellanrum för patienter från 12 års ålder. I vissa fall, beroende på den enskilda patientens farmakokinetik, ålder, blödningsfenotyp och fysiska aktivitet kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Kontinuerlig infusion

Administrera inte RIXUBIS med kontinuerlig infusion.

Pediatrik population

Patienter från 12 till 17 år:

Doseringen är densamma för vuxna som för pediatrika patienter från 12 till 17 år.

Patienter yngre än 12 år:

Behandling vid behov

Beräkningen av erforderlig dos av faktor IX baseras på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,7 IE/dl (intervall från 0,31 till 1,0 IE/dl) eller 0,7 % av normal aktivitet hos patienter under 12 års ålder (se avsnitt 5.2 för mer information).

Erforderlig dosering fastställs med hjälp av följande formel:

Patienter under 12 år

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times \text{motsvarande observerad återhämtning (recovery) (dl/kg)}$$

För en stegvis återhämtning av 0,7 IE/dl per IE/kg beräknas dosen enligt följande:

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Samma tabell som för vuxna kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi (se ovan).

Profylax

Det rekommenderade dosintervallet för pediatrika patienter under 12 år är 40 till 80 IE/kg med 3 till 4 dagars mellanrum. I vissa fall, beroende på den enskilda patientens farmakokinetik, ålder, blödningsfenotyp och fysiska aktivitet kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Vid självadministrering eller administrering av en vårdare krävs lämplig utbildning.

RIXUBIS ska administreras i en hastighet som garanterar patientens komfort, upp till högst 10 ml/min.

Efter beredningen är lösningen klar, färglös, fri från främmande partiklar och har ett pH-värde på 6,8 till 7,2. Osmolaliteten är över 240 m osmol/kg.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Endast luerlocksprutor av plast ska användas med denna produkt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner av allerytyp har rapporterats med RIXUBIS. Produkten innehåller spår av hamsterprotein. Vid symptom på överkänslighet ska patienterna eller deras vårdare instrueras att omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkare. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, bland annat utslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

Risken är som högst under de tidiga faserna av den initiala exponeringen för faktor IX-koncentrat hos tidigare obehandlade patienter (PUP), särskilt patienter med genmutationer av högrisktyp. Rapporter har förekommit i litteraturen om ett samband mellan förekomsten av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner, särskilt hos patienter med genmutationer av högrisktyp. Därför måste alla patienter som får allergiska reaktioner utvärderas med avseende på närvaro av en inhibitor.

Vid chocktillstånd ska medicinsk standardbehandling vid chock utföras.

Inhibitorer

Efter upprepade behandling med humana koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) ska patienterna övervakas för utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) med lämplig biologisk testning.

Rapporter har förekommit i litteraturen om en korrelation mellan förekomsten av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner. Därför måste alla patienter som får allergiska reaktioner utvärderas med avseende på närvaro av en inhibitor. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi med påföljande svårigheter med faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner mot faktor IX-koncentrat bör de första administreringarna av faktor IX, utifrån behandlade läkares bedömning, göras under medicinsk observation på en plats där lämplig medicinsk behandling mot allergiska reaktioner kan ges.

Nefrotiskt syndrom

Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer.

Tromboemboli

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer bör klinisk övervakning för tidiga tecken på trombotisk och konsumtionskoagulopati sättas in med lämpliga biologiska metoder vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, postoperativa patienter, nyfödda spädbarn och patienter som löper risk för trombotiskt fenomen eller DIC. I var och en av dessa situationer måste fördelarna med RIXUBIS vägas mot risken för dessa komplikationer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med redan föreliggande kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FIX öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en centralvenös åtkomstanordning (CVAD) krävs bör risken för CVAD-relaterade komplikationer, bland annat lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället tas i beaktande.

Överväganden i samband med hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Beroende på kroppsvikt och dosering av RIXUBIS kan patienten få mer än en injektionsflaska. Detta bör tas i beaktande för patienter på kontrollerad natriumdiet.

Äldre

Kliniska studier av RIXUBIS omfattade inte patienter över 65 år. Det är inte känt om de reagerar annorlunda än yngre patienter. Som för alla patienter bör dosvalet för en äldre patient vara individanpassat.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) och andra läkemedelsprodukter har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av faktor IX hos gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor IX.

Faktor IX bör endast användas under graviditet och amning om det är tydligt indikerat.

Amning

Det är okänt om faktor IX eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av faktor IX på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

RIXUBIS har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (så som kärlödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, vallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, sveda, uppkastning, visslande andningsljud) har observerats i sällsynta fall och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi, och de har förekommit tidsmässigt nära utvecklingen av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4).

Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner i anamnesen.

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner observerats.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer utvecklas kommer tillståndet att komma till uttryck som en otillräcklig klinisk respons. I sådana fall rekommenderas kontakt med en specialistmottagning för hemofili.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter, med högre risk vid beredningar av låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt, spridd intravaskulär koagulation, ventrombos och lungemboli. Användning av faktor IX av hög renhetsgrad förknippas sällan med sådana biverkningar.

Tabell med biverkningar

Vid kliniska studier av RIXUBIS som omfattande 99 försökspersoner med minst en exponering för RIXUBIS rapporterades sammanlagt 5 biverkningar. I nedanstående tabell presenteras efter klassificering av organsystem enligt MedDRA (på nivån SOC och godkänd term).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar från kliniska prövningar samt spontana rapporter		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens per patient
Immunsystemet	Överkänslighet ^{a)}	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet	Vanliga

a) ADR förklaras i nedanstående avsnitt.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Överkänslighet

Reaktioner av allergisk typ har visat sig i form av dyspné, klåda, generaliserad urtikaria och utslag

Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Det finns emellertid inga data om behandlingsnaiva patienter eftersom endast tidigare behandlade patienter har rekryterats till de kliniska prövningarna. Inga undersökningar av immunogenicitet eller utvecklingen av inhibitorer har därför gjorts i denna riskgrupp.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Effekterna av högre doser av RIXUBIS än de rekommenderade har inte karaktäriserats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blödningshämmande, blodkoagulationsfaktor IX. ATC-kod: B02BD04.

Verkningsmekanism

RIXUBIS innehåller rekombinant koagulationsfaktor IX (nonacog gamma). Faktor IX är ett enkelkedjans glykoprotein med en molekylär massa på cirka 68 000 Dalton. Det är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor som syntetiseras i levern. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i den inre koagulationsvägen och av faktor VII/vävnadsfaktorkomplex i den yttre vägen. Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och en koagel bildas.

Farmakodynamisk effekt

Hemofili är en könslänkad, ärftlig störning av blodets koagulation på grund av minskade nivåer av faktor IX och leder till rikliga blödningar till leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller på grund av olycksfall eller kirurgisk skada. Med hjälp av ersättningsterapi ökas plasmanivåerna av faktor IX och möjliggör därmed en tillfällig korrigerad faktorbristen och blödningstendenserna.

Klinisk effekt och säkerhet

Profylax och kontroll av blödning hos tidigare behandlingsnaiva patienter från 12 års ålder

RIXUBIS effekt har utvärderats i den okontrollerade delen av en kombinerad fas 1/3-studie med öppen etikett, i vilken 73 manliga, tidigare behandlade patienter (PTP) mellan 12 och 59 år fick RIXUBIS antingen som profylax och/eller som behandling för blödningsepisoder vid behov. Samtliga försökspersoner hade svår (faktor IX-nivå <1 %) eller måttlig (faktor IX-nivå ≤2 %) hemofili B. Femtiosex av dessa PTP fick RIXUBIS som profylax. Femtiosex av dessa PTP fick RIXUBIS i minst 3 månader ingick i utvärderingen av effekten som profylax. Ytterligare 14 PTP fick RIXUBIS endast som behandling för blödningsepisoder. Försökspersonerna i denna behovskohort måste ha haft minst 12 dokumenterade blödningsepisoder som krävt behandling inom 12 månader före rekryteringen. De genomsnittliga varaktigheten på behandlingen i behovskohorten var 3,5±1,00 månader (medianvärde 3,4 med ett intervall från 1,2 till 5,1 månader), den genomsnittliga

årsberäknade blödningsfrekvensen (ABR) var $33,9 \pm 17,37$, med ett medianvärde på 27,0, intervall från 12,9 till 73,1).

Median-ABR med RIXUBIS som profylax för samtliga blödningar var 2,0, för spontana blödningar 0,0 och för ledblödningar 0,0. 24 försökspersoner (42,9 %) hade inga blödningar.

Sammanlagt 249 blödningsepisoder behandlades med RIXUBIS, av vilka 197 var ledblödningar och 52 icke ledblödningar (mjuk vävnad, muskel, kroppshåligheter, intrakraniella och andra). Av sammanlagt 249 blödningsepisoder var 163 måttliga, 71 lindriga och 15 allvarliga. Behandlingen individanpassades baserat på svårighetsgrad, orsak och blödningsställe. Av de 249 blödningsepisoderna behandlades de flesta (211, 84,7 %) med 1-2 infusioner. Hemostatisk effekt när blödningen upphörde bedömdes som utmärkt eller god i 96 % av samtliga behandlade blödningsepisoder.

Profylax och kontroll av blödning hos PTP under 12 år:

RIXUBIS effekt har utvärderats i en kombinerad fas 2/3-studie med öppen etikett, i vilken 23 PTP av manligt kön mellan 1,8 och 11,8 år (medianålder 7,10 år) av vilka 11 patienter var under 6 år, fick RIXUBIS som profylax och kontroll av blödningsepisoder. Samtliga försökspersoner hade allvarlig (faktor IX-nivå < 1 %) eller måttlig (faktor IX-nivå ≤ 2 %) hemofili B. Alla 23 försökspersonerna fick profylaktisk behandling med RIXUBIS i minst 3 månader och ingick i effektutvärderingen av profylax.

Median-ABR var 2,0, för spontana blödningar 0,0 och för ledblödningar 0,0. Nio försökspersoner (39,1 %) hade inga blödningar.

Sammanlagt 26 blödningsepisoder behandlades med RIXUBIS, av vilka 23 blödningar berodde på skada, 2 var spontana och 1 av okänt ursprung. 19 blödningar var icke-ledblödningar (mjuk vävnad, muskel, kroppshålighet, intrakraniella eller övriga) och 7 var ledblödningar, av vilka 1 var en blödning i en målled. Av de 26 blödningsepisoderna var 15 lindriga, 9 måttliga och 2 allvarliga. Behandlingen individanpassades baserat på svårighetsgrad, orsak och blödningsställe. De flesta (23, 88,5 %) behandlades med 1-2 infusioner. Hemostatisk effekt när blödningen upphörde bedömdes som utmärkt eller god i 96,2 % av samtliga behandlade blödningsepisoder.

Perioperativ vård:

Säkerhet och effekt i den perioperativa miljön utvärderades i en prospektiv, okontrollerad multicenterstudie fas 3 med öppen etikett av PTP av manligt kön med allvarlig eller måttlig hemofili B som använde RIXUBIS. Effektanalysen enligt protokollet omfattade 37 operationer som utfördes på 27 patienter mellan 17 och 57 år som genomgick större eller mindre kirurgiska, dentala eller andra kirurgiskt invasiva förfaranden. Tjugo av dessa ingrepp var större, inklusive 13 ortopediska och 3 dentaloperationer. 17 operationer, inklusive 10 tandutdragningar, betraktades som mindre. Patienter som genomgick större operationer måste göra en farmakokinetisk (FK) utvärdering. Samtliga patienter fick doser baserat på deras senaste individuella stegvisa återhämtning. Den rekommenderade initiala laddningsdosen av RIXUBIS gavs för att säkerställa att faktor IX-aktivitetsnivåer på 80-100 % vid större operationer och 30-60 % vid mindre operationer skulle kunna upprätthållas under operationen. RIXUBIS administrerades med bolusinfusioner.

Hemostas upprätthölls under hela studiens varaktighet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för RIXUBIS hos behandlingsnaiva patienter vid behandling av och profylax för blödning vid hemofili B (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tidigare behandlade patienter från 12:

En randomiserad, blindad, kontrollerad farmakokinetisk crossoverstudie av RIXUBIS och ett jämförande medel genomfördes på icke blödande manliga försökspersoner (≥ 15 år) inom ramen för den kombinerade pivotala fas 1/3-studien. Försökspersonerna fick någon av produkterna som en enstaka intravenös infusion. Genomsnittlig (\pm SD) och median dos av RIXUBIS i den analysgrupp som fastställdes i protokollet ($n=25$) var $74,69 \pm 2,37$ respektive $74,25$ IE/kg, med ett intervall på $71,27$ till $79,38$ IE/kg. De farmakokinetiska parametrarna beräknades från mätningar av faktor IX-aktiviteten i blodprover som tagits upp till 72 timmar efter varje infusion.

Den farmakokinetiska utvärderingen upprepades för RIXUBIS i en okontrollerad studie med öppen etikett av RIXUBIS på manliga försökspersoner som deltagit i den initiala FK-crossoverstudien och som RIXUBIS som profylax i 26 ± 1 vecka (medelvärde \pm SD) och ackumulerat minst 30 exponeringsdagar (ED) för RIXUBIS. RIXUBIS dosintervall i den upprepade farmakokinetiska studien var $64,48$ till $79,18$ IE/kg ($n=23$).

De farmakokinetiska parametrarna för utvärderbara försökspersoner (analys enligt protokollet) presenteras i tabellen nedan.

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

^a Område under plasmakoncentrationstidskurvan från tidpunkten 0-72 timmar efter infusionen.

^b Beräknas som (C_{max}-baslinjefaktor IX) dividerat med dosen i IE/kg, där C_{max} är den största mätningen av faktor IX efter infusionen.

^c Distributionsvolym vid steady state

Stegvis återhämtning 30 minuter efter infusionen fastställdes för samtliga försökspersoner i den kombinerade fas 1/3-studien på exponeringsdag 1, vid besöken i vecka 5, 13 och 26 samt vid slutförande eller avbrytande av studien, om detta inte sammanföll med besöket i vecka 26. Uppgifterna visar att den stegvisa återhämtningen är konsekvent över tid (se tabellen nedan).

	Exponeringsdag 1 (N=73)	Vecka 5 (N=71)	Vecka 13 (N=68)	Vecka 26 (N=55)	Vid studiens slutförande/ avbrytande^b (N=23)
Stegvis återhämtning 30 min efter infusion (IE/dl: IE/kg) ^a Medelvärde±SD Median (intervall)	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 Beräknas som ($C_{30\text{min}}$ -baslinjefaktor IX) dividerat med dosen i IE/kg, där $C_{30\text{min}}$ är mätningen av faktor IX 30 minuter efter infusionen.

^b Om den inte sammanfaller med besöket i vecka 26.

Pediatrik population (tidigare behandlade patienter under 12 år)

Alla 23 manliga försökspersoner genomgick en initial farmakokinetisk utvärdering av RIXUBIS i icke blödande tillstånd inom ramen för den kombinerade pediatrika fas 2/3-studien. Försökspersonerna randomiserades till en av två blodprovtagningsssekvenser för att minska belastningen med täta blodprovstagningar för de enskilda försökspersonerna. Genomsnittlig (\pm SD) och median dos av RIXUBIS i hela analysgruppen (n=23) var 75,50±3,016 respektive 75,25 IE/kg, med ett intervall på 70,0 till 83,6 IE/kg. De farmakokinetiska parametrarna beräknades från mätningar av faktor IX-aktiviteten i blodprover som tagits upp till 72 timmar efter infusionen.

De farmakokinetiska parametrarna för samtliga försökspersoner (hela analysgruppen) presenteras i tabellen nedan.

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

^a Område under plasmakoncentrationstidskurvan från tidpunkten 0 till oändligheten.

^b Distributionsvolym vid steady state

Stegvis återhämtning 30 minuter efter infusionen fastställdes för samtliga försökspersoner i den kombinerade fas 2/3-studien vid den initiala farmakokinetiska utvärderingen (exponeringsdag 1), vid besöken i vecka 5, 13 och 26 samt vid slutförande eller avbrytande av studien, om detta inte sammanföll med besöket i vecka 26. Uppgifterna visar att den stegvisa återhämtningen är konsekvent över tid för samtliga pediatrika åldersgrupper. Se tabellerna nedan.

Stegvis återhämtning för RIXUBIS 30 minuter efter infusionen, båda de pediatrika åldersgrupperna:

Stegvis återhämtning 30 min efter infusion	FK (ED 1) Alla (N=22)	Vecka 5 Alla (N=23)	Vecka 13 Alla (N=21)	Vecka 26 Alla (N=21)
(IE/dl: IE/kg) ^a	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Medelvärde±SD	0,69	0,66	0,66	0,734
Median (intervall)	(0,31 – 1,00)	(0,48 – 0,92)	(0,51-1,00)	(0,51-1,01)

^a Beräknas som (C_{30min}-baslinjefaktor IX) dividerat med dosen i IE/kg, där C_{30min} är mätningen av faktor IX 30 minuter efter infusionen.

Stegvis återhämtning för RIXUBIS 30 minuter efter infusionen, pediatrika patienter < 6 år:

Stegvis återhämtning 30 min efter infusion	FK (ED 1) Alla (N=10)	Vecka 5 Alla (N=11)	Vecka 13 Alla (N=10)	Vecka 26 Alla (N=10)
(IE/dl: IE/kg) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Medelvärde±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 (intervall)				

^a Beräknas som (C_{30min}-baslinjefaktor IX) dividerat med dosen i IE/kg, där C_{30min} är mätningen av faktor IX 30 minuter efter infusionen.

Stegvis återhämtning för RIXUBIS 30 minuter efter infusionen, pediatrika patienter 6 till < 12 år:

Stegvis återhämtning 30 min efter infusion	FK (ED 1) Alla (N=12)	Vecka 5 Alla (N=12)	Vecka 13 Alla (N=11)	Vecka 26 Alla (N=11)
(IE/dl: IE/kg) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Medelvärde±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 (intervall)				

^a Beräknas som (C_{30min}-baslinjefaktor IX) dividerat med dosen i IE/kg, där C_{30min} är mätningen av faktor IX 30 minuter efter infusionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

RIXUBIS var inte trombogent vid en dos på 750 IE/kg på en kaninstasmodell (Wessler-test).

RIXUBIS orsakade inte några allvarliga kliniska, respiratoriska eller kardiovaskulära effekter upp till 450 IE/kg på cynomolgusapor.

Inga undersökningar av karcinogenicitet, försämrad fertilitet och fosterutveckling har genomförts.

RIXUBIS tolererades väl i toxicitetsstudier av engångsdos och upprepade doser som utförts på möss, råttor och cynomolgusapor upp till doser på 7500 IE/kg (engångsdos) och 750 IE/kg (upprepade applicering).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sukros

Mannitol

Natriumklorid

Kalciumklorid

L-histidin

Polysorbat 80

Spädningsvätska

Sterilt vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast luerlocksprutor av plast ska användas med denna produkt. Felaktig dosering kan inträffa till följd av absorption av human koagulationsfaktor IX till de inre ytorna på viss infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysisk bruksstabilitet har visats i 3 timmar vid en temperatur på högst 30 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredningssättet utesluter mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena vid användning användarens ansvar. Får ej placeras i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning

En förpackning innehåller en injektionsflaska med pulver (typ I glas) med propp (butylgummi) och avsnäppbar försegling, en injektionsflaska innehållande 5 ml spädningsvätska (typ I glas) med propp (klorbutylgummi) och avsnäppbar försegling samt en nålfri beredningsanordning (BAXJECT II). Förpackningsstorlek 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

RIXUBIS ska administreras intravenöst efter beredning av pulvret i medföljande spädningsvätska.

- Använd endast den spädningsvätska och den beredningsanordning (BAXJECT II) som medföljer i förpackningen för beredning.
- För administrering krävs användning av en luerlockspruta.
- Använd inte BAXJECT II-anordningen om det sterila skyddssystemet eller förpackningen är skadad eller visar tecken på degeneration.

Beredning

Använd aseptisk teknik

1. Om produkten förvaras i kylskåp: ta ut både RIXUBIS-pulver- och flaskorna med spädningsvätska ur kylskåpet och låt dem uppnå rumtemperatur (mellan 15 °C och 30 °C).
2. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
3. Ta bort propparna från flaskorna med pulver och spädningsvätska.
4. Rengör propparna med alkoholtorkar. Placera flaskorna på en plan ren yta.
5. Öppna förpackningen med BAXJECT II-anordningen genom att dra bort papperslocket utan att vidröra insidan (Fig. a). Ta inte ut anordningen ur förpackningen.
6. Vänd på förpackningen och för in den genomskinliga plastspetsen genom proppen i flaskan med spädningsvätska. Ta tag i förpackningen i kanten och dra bort förpackningen från BAXJECT II (Fig. b). Ta inte bort det blå locket från BAXJECT II-anordningen.

- Vänd på systemet med BAXJECT II ansluten till flaskan med spädningsvätska så att flaskan med spädningsvätska hamnar ovanpå anordningen. För in den vita plastspetsen genom RIXUBIS-proppen. Vakuüm drar in spädningsvätska i RIXUBIS-flaskan (Fig. c).
- Snurra flaskan försiktigt tills allt pulver har lösts upp. Pulvret löses upp snabbt (inom 2 minuter). Se till att RIXUBIS löses upp helt, annars kan inte all färdigberedd lösning passera igenom filtret. Beredda läkemedelsprodukter ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen bör vara klar eller lätt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar.

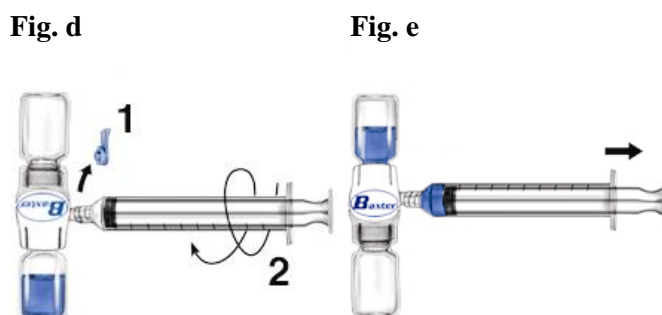


Lösningen får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.
Använd den omedelbart.

Administrering

Använd aseptisk teknik

- Ta bort det blå locket från BAXJECT II. **Dra inte in luft i sprutan.** Anslut sprutan till BAXJECT II (Fig. d).
- Vänd på systemet (flaskan med den beredda lösningen ska vara överst). Dra upp den beredda lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven (Fig. e).
- Ta bort sprutan.
- Anslut en fjärilsnål till sprutan. Injicera intravenöst. Lösningen ska administreras långsamt, med en hastighet som avgörs av patientens komfortnivå men som inte överstiger 10 ml per minut.



Registrera om möjligt produkten och satsnumret varje gång du använder RIXUBIS (t.ex. i en dagbok) för att dokumentera vilka produkter och produktsatser som har använts.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 december 2014
Datum för den senaste förnyelsen: DD månad ÅÅÅÅ

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RIXUBIS 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 250 IE nonacog gamma, cirka 50 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, sukros, kalciumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Spädningsvätska: sterilt vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med spädningsvätska, 1 BAXJECT
II-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning, endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

Används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/970/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIXUBIS 250

17 UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR PULVRET

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RIXUBIS 250 IE pulver till injektionsvätska
nonacog gamma
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsinjektion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sterilt vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIXUBIS 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 500 IE nonacog gamma, cirka 100 IE/ml efter beredning med 5 ml
spädningsvätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, sukros, kalciumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Spädningsvätska: sterilt vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med spädningsvätska, 1 BAXJECT
II-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning, endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

Används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/970/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIXUBIS 500

17 UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR PULVRET

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RIXUBIS 500 IE pulver till injektionsvätska
nonacog gamma
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsinjektion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 IE

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sterilt vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIXUBIS 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 1000 IE nonacog gamma, cirka 200 IE/ml efter beredning med 5 ml
spädningsvätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, sukros, kalciumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Spädningsvätska: sterilt vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med spädningsvätska, 1 BAXJECT
II-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning, endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

Används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/970/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIXUBIS 1000

17 UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR PULVRET

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RIXUBIS 1000 IE pulver till injektionsvätska
nonacog gamma
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsinjektion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1000 IE

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sterilt vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

RIXUBIS 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 2000 IE nonacog gamma, cirka 400 IE/ml efter beredning med 5 ml
spädningsvätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, sukros, kalciumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Spädningsvätska: sterilt vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med spädningsvätska, 1 BAXJECT
II-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning, endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat:

Används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/970/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIXUBIS 2000

17 UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR PULVRET

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RIXUBIS 2000 IE pulver till injektionsvätska
nonacog gamma
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsinjektion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2000 IE

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sterilt vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIXUBIS 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 3000 IE nonacog gamma, cirka 600 IE/ml efter beredning med 5 ml
spädningsvätska.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, sukros, kalciumklorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Spädningsvätska: sterilt vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med spädningsvätska, 1 BAXJECT
II-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning, endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

Används omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/970/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIXUBIS 3000

17 UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR PULVRET

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

RIXUBIS 3000 IE pulver till injektionsvätska
nonacog gamma
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsinjektion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3000 IE

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT FÖR SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sterilt vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

RIXUBIS 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
RIXUBIS 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX).

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RIXUBIS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder RIXUBIS
3. Hur du använder RIXUBIS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RIXUBIS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RIXUBIS är och vad det används för

RIXUBIS innehåller den aktiva substansen nonacog gamma och är en koagulationsfaktor IX-produkt. Faktor IX är ett normalt innehållsämne i människoblod som krävs för effektiv blodkoagulation. RIXUBIS används på patienter med hemofili B (Christmas sjukdom, en ärftlig blödningssjukdom som orsakas av brist på faktor IX). Det fungerar genom att ersätta den faktor IX som saknas så att patienternas blod kan koagulera.

RIXUBIS används för behandling och förebyggande av blödning hos patienter med hemofili B i alla åldersgrupper.

2. Vad du behöver veta innan du använder RIXUBIS

Använd inte RIXUBIS

- om du är allergisk mot nonacog gamma eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är allergisk mot hamsterproteiner

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner av allertyp är möjliga med RIXUBIS. Stoppa infusionen och kontakta omedelbart din läkare eller sök akutvård om du får tidiga tecken på överkänslighets-/allergireaktioner som exempelvis nässelleber, hudutslag, tryck över bröstet, väsningar, lågt blodtryck eller anafylaktisk reaktion (en kraftig allergisk reaktion som kan göra det svårt att svälja och/eller andas och orsaka rött eller svullet ansikte och/eller händer). Din läkare kan behöva behandla dig omedelbart för dessa reaktioner. Läkaren kan också ta ett blodprov för att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som

neutraliserar läkemedlets aktivitet (inhibitorer), eftersom inhibitorer kan utvecklas tillsammans med allergier. Patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi under framtida behandling med faktor IX.

Tala med din läkare omedelbart om din blödning inte slutar som förväntat eller om du upplever en betydande ökning av din användning av RIXUBIS för att kontrollera en blödning. Läkaren kommer att ta ett blodprov för att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar aktiviteten (inhibitorer) mot RIXUBIS. Risken för att utveckla inhibitorer är högst hos patienter som inte tidigare har behandlats med ett faktor IX-ersättningsläkemedel eller som är i de tidiga faserna av behandlingen, dvs. småbarn.

Produktionen av faktor IX i kroppen kontrolleras av faktor IX-genen. Patienter som har vissa mutationer på faktor IX-genen, t.ex. att en större del har raderats, kan ha högre sannolikhet för att ha en faktor IX-inhibitor och få en allergisk reaktion i den tidiga perioden av behandling med ett faktor IX-koncentrat. Om det är känt att du har en sådan mutation kommer din läkare därför att övervaka dig mer noggrant för tecken på en allergisk reaktion.

Om du lider av lever- eller hjärtsjukdom eller nyligen har genomgått en större operation bör du informera din läkare om detta, eftersom det finns en ökad risk för koagulationskomplikationer.

Njursjukdomar (nefrotiskt syndrom) har rapporterats efter höga doser av faktor IX till hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och en historik med allergiska reaktioner.

Registrera om möjligt produkten och satsnumret varje gång du använder RIXUBIS (t.ex. i en dagbok) för att dokumentera vilka produkter och produktsatser som har använts.

Andra läkemedel och RIXUBIS

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder eller nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Inga interaktioner mellan RIXUBIS och andra läkemedel är kända.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Hemofili B är mycket sällsynt hos kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

RIXUBIS har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

RIXUBIS innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Men beroende på din kroppsvikt och din dos av RIXUBIS kan du få mer än en injektionsflaska. Detta bör tas i beaktande om du äter en kost med begränsat natriuminnehåll.

3. Hur du använder RIXUBIS

Behandlingen med RIXUBIS startas av en läkare med erfarenhet av att vårda patienter med hemofili B.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Läkaren avgör vilken dos av RIXUBIS du ska få. Dosen och varaktigheten beror på svårighetsgraden på din faktor IX-brist, var och hur omfattande blödningen är samt på ditt kliniska tillstånd, din ålder och hur snabbt din kropp förbrukar faktor IX, vilket måste kontrolleras regelbundet.

RIXUBIS administreras genom intravenös infusion (IV) efter beredning av pulvret i medföljande spädningssväska av din läkare eller sjuksköterska. Du själv eller någon annan kan också administrera RIXUBIS som en injektion, men först efter att ha fått ordentlig utbildning.

Beredning och administrering

- Använd endast den spädningsvätska och den beredningsanordning (BAXJECT II) som medföljer i förpackningen för beredning.
- För administrering krävs användning av en luerlockspruta.
- Använd inte BAXJECT II-anordningen om det sterila skyddssystemet eller förpackningen är skadad eller visar tecken på degeneration.

Beredning

Använd aseptisk teknik

1. Om produkten förvaras i kylskåp: ta ut både RIXUBIS-pulver- och flaskorna med spädningsvätska ur kylskåpet och låt dem uppnå rumstemperatur (mellan 15 °C och 30 °C).
2. Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
3. Ta bort propparna från flaskorna med pulver och spädningsvätska.
4. Rengör propparna med alkoholtorkar. Placera flaskorna på en plan ren yta.
5. Öppna förpackningen med BAXJECT II-anordningen genom att dra bort papperslocket utan att vidröra insidan (Fig. a). Ta inte ut anordningen ur förpackningen.
6. Vänd på förpackningen och för in den genomskinliga plastspetsen genom proppen i flaskan med spädningsvätska. Ta tag i förpackningen i kanten och dra bort förpackningen från BAXJECT II (Fig. b). Ta inte bort det blå locket från BAXJECT II-anordningen.
7. Vänd på systemet med BAXJECT II ansluten till flaskan med spädningsvätska så att flaskan med spädningsvätska hamnar ovanpå anordningen. För in den vita plastspetsen genom RIXUBIS-proppen. Vakuum drar in spädningsvätska i RIXUBIS-flaskan (Fig. c).
8. Snurra flaskan försiktigt tills allt pulver har lösts upp. Produkten löses upp snabbt (inom 2 minuter). Se till att RIXUBIS löses upp helt, annars kan inte all färdigberedd lösning passera igenom filtret. Beredda läkemedelsprodukter ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen bör vara klar eller lätt opalskimrande. Använd inte lösning som är grumlig eller har utfällningar.



Lösningen får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.
Använd den omedelbart.

Administrering

Använd aseptisk teknik

1. Ta bort det blå locket från BAXJECT II. **Dra inte in luft i sprutan.** Anslut sprutan till BAXJECT II (Fig. d).
2. Vänd på systemet (flaskan med den beredda lösningen ska vara överst). Dra upp den beredda lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven (Fig. e).
3. Ta bort sprutan.

4. Anslut en fjärilsnål till sprutan. Injicera intravenöst. Lösningen ska administreras långsamt, med en hastighet som avgörs av patientens komfortnivå men som inte överstiger 10 ml per minut.

Fig. d

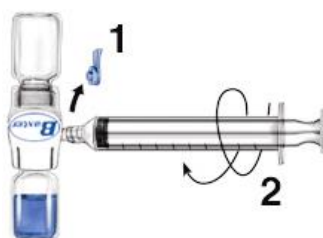
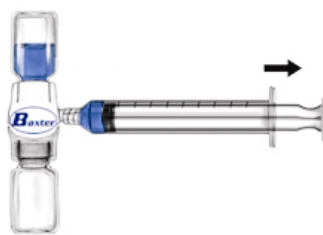


Fig. e



Registrera om möjligt produkten och satsnumret varje gång du använder RIXUBIS (t.ex. i en dagbok) för att dokumentera vilka produkter och produktsatser som har använts.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Om du har använt för stor mängd av RIXUBIS

Använd alltid RIXUBIS enligt läkarens anvisningar. Fråga din läkare om du är osäker. Om du har injicerat mer RIXUBIS än vad som rekommenderas, tala med din läkare snarast möjligt.

Om du har glömt att använda RIXUBIS

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt med nästa injektion enligt schema och gå vidare enligt läkarens anvisningar.

Om du slutar att använda RIXUBIS

Sluta inte använda RIXUBIS utan att rådgöra med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Överkänslighetsreaktioner av allergityp är möjliga med RIXUBIS. Sådana reaktioner kan omfatta en brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, vallningar, letargi, rastlöshet, pirningar, nässelfeber, klåda och hudutslag, lågt blodtryck, snabb hjärtfrekvens, tryck över bröstet, väsningar, svullnad i halsen, anafylaxi (en kraftig allergisk reaktion), huvudvärk, illamående och kräkningar. Kontakta omedelbart läkare om du upplever sådana tecken. Din läkare kan behöva behandla dig omedelbart för dessa reaktioner (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Följande biverkningar har rapporterats för RIXUBIS:

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

- förändrat smaksinne
- smärta i extremiteter.

Biverkningar med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- allergiska reaktioner (överkänslighet).

Problem med överdriven blodkoagulation (tromboemboliska episoder) har inte observerats med denna produkt, men kan förekomma med alla faktor IX-produkter. Detta kan inbegripa hjärtattack, blodproppar i vener eller lungor.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur RIXUBIS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskans etikett efter utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras under 30 °C.
Får ej frysas.

Beredd lösning ska användas omedelbart.

Använd inte RIXUBIS om lösningen inte är klar och färglös.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX). Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE, motsvarande en koncentration av 50, 100, 200, 400 eller 600 IE/ml efter beredning med 5 ml spädningsvätska.
- Övriga innehållsämnen i pulvret är sukros, mannitol, natriumklorid, kalciumklorid, L-histidin, polysorbat 80.

Flaskan med spädningsvätska: 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

RIXUBIS tillhandahålls som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Förpackningens innehåll och övriga upplysningar:

- en injektionsflaska RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE pulver i en glasflaska med gummipropp
- en injektionsflaska 5 ml sterilt vatten för injektioner i en glasflaska med gummipropp
- en BAXJECT II (nålfri beredningsanordning)

Innehavare av godkännande för försäljning

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike
Tel.: +44 800 66838470
E-post: medinfoEMEA@shire.com

Tillverkare

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Behandlingsövervakning

Under behandlingens gång rekommenderas lämpligt fastställande av faktor IX-nivåerna som vägledning för vilken dos som ska administreras samt frekvensen vid upprepade infusioner. Enskilda patienters respons på faktor IX kan variera, och de kan uppvisa olika halveringstider och återhämtning. Dos baserat på kroppsvikt kan kräva justering hos underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet när det gäller större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (faktor IX-aktivitet i plasma) nödvändig.

För att säkerställa att önskad nivå av faktor IX-aktivitet i plasma har uppnåtts rekommenderas noggrann övervakning med lämplig analys av faktor IX-aktivitet och vid behov ska lämpliga justeringar av dosen och frekvensen av upprepade infusioner göras. Vid användning av en tromboplastintidsbaserad enstegs koagulationsanalys (aPTT) *in vitro* för att fastställa faktor IX-aktiviteten i patienternas blodprover kan resultaten för faktor IX-aktivitet påverkas signifikant av såväl den typ av aPTT-reagens som den typ av referensstandard som används i analysen. Detta är betydelsefullt i synnerhet när man byter laboratorium och/eller ändrar de reagens som används i analysen.

Dosering

Substitutionsbehandlingsdos och varaktighet beror på svårighetsgraden på faktor IX-bristen, var och hur omfattande blödningsen är samt på patientens kliniska tillstånd, ålder och farmakokinetiska parametrar för faktor IX, t.ex. utbyte (incremental recovery) och halveringstid.

Antalet enheter faktor IX som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), relaterat till aktuell WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma uttrycks antingen som en procentandel (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet faktor IX-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor IX som finns i en ml normal human plasma.

Vuxna patienter

Behandling vid behov:

Beräkningen av erforderlig dos av faktor IX baseras på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,9 IE/dl (intervall

från 0,5 till 1,4 IE/dl) eller 0,9 % av normal aktivitet hos patienter 12 år och äldre (se avsnitt 5.2 för mer information).

Erforderlig dos fastställs med hjälp av följande formel:

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times \text{motsvarande observerad återhämtning (recovery) (dl/kg)}$$

För en stegvis återhämtning av 0,9 IE/dl per IE/kg beräknas dosen enligt följande:

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX (\% eller (IE/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Vilken mängd som ska administreras samt administreringsfrekvensen ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det enskilda fallet.

Vid följande blödningshändelser bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under given plasmaaktivitetsnivå (i % av normalvärdet eller IE/dl) under motsvarande period. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Grad av blödning/typ av kirurgiskt ingrepp	Faktor IX-nivå som krävs (%) eller (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingens varaktighet (antal dagar)
<u>Hemorragi</u> Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 – 40	Upprepas var 24:e timme. Minst 1 dag tills blödningsepisoden enligt vad som indikeras av smärta har stillats eller läkning skett.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 – 60	Upprepa infusionen var 24:e timme i 3–4 dagar tills smärta och akut funktionsnedsättning har åtgärdats.
Livshotande blödningar.	60 – 100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills hotet har avvärijts.
<u>Kirurgi</u> Mindre operation, inklusive utdragning av en tand	30 – 60	Var 24:e timme, minst 1 dag, tills läkning uppnås.
<u>Större operation</u>	80 – 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat sårsläkning sker, därefter behandling i minst ytterligare 7 dagar för att bibehålla en faktor IX-aktivitet på 30 % till 60 % (IE/dl).

Noggrann övervakning av substitutionsterapin är särskilt viktigt vid större operation eller livshotande blödningar.

Profylax

Som långsiktigt profylax mot blödning till patienter med svår hemofili B är de normala doserna 40 till 60 IE faktor IX per kg kroppsvikt med 3 till 4 dagars mellanrum för patienter

från 12 års ålder. I vissa fall, beroende på den enskilda patientens farmakokinetik, ålder, blödningsfenotyp och fysiska aktivitet kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Kontinuerlig infusion

Administrera inte RIXUBIS med kontinuerlig infusion.

Pediatrik population

Patienter från 12 till 17 år:

Doseringen är densamma för vuxna som för pediatrika patienter från 12 till 17 år.

Patienter yngre än 12 år:

Behandling vid behov

Beräkningen av erforderlig dos av faktor IX baseras på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet (IE) faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med 0,7 IE/dl (intervall från 0,31 till 1,0 IE/dl) eller 0,7 % av normal aktivitet hos patienter under 12 års ålder (se avsnitt 5.2 för mer information).

Erforderlig dosering fastställs med hjälp av följande formel:

Patienter under 12 år:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderligt} \\ \text{antal enheter} \end{array} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX} \times \text{motsvarande} \\ \text{(\% eller (IE/dl))} \quad \text{observerad} \\ \text{(dl/kg)} \quad \text{återhämtning (recovery)}$$

För en stegvis återhämtning av 0,7 IE/dl per IE/kg beräknas dosen enligt följande:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderligt} \\ \text{antal enheter} \end{array} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor IX} \times 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{(\% eller (IE/dl))}$$

Samma tabell som för vuxna kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi (se ovan).

Profylax:

Det rekommenderade dosintervallet för pediatrika patienter under 12 år är 40 till 80 IE/kg med 3 till 4 dagars mellanrum. I vissa fall, beroende på den enskilda patientens farmakokinetik, ålder, blödningsfenotyp och fysiska aktivitet kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.