

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RIXUBIS 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250 RÜ gammanonakogi, rekombinantset inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA), mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 50 RÜ/ml.

RIXUBIS 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ gammanonakogi, rekombinantset inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA), mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 100 RÜ/ml.

RIXUBIS 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1000 RÜ gammanonakogi, rekombinantset inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA), mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 200 RÜ/ml.

RIXUBIS 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 2000 RÜ gammanonakogi, rekombinantset inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA), mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 400 RÜ/ml.

RIXUBIS 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 3000 RÜ gammanonakogi, rekombinantset inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA), mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 600 RÜ/ml.

Tugevus (RÜ) määratakse Euroopa farmakopöa üheetapilise hüübimisanalüüsiga. RIXUBISe spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 200...390 RÜ/mg valgu kohta.

Gammanonakog (rekombinantne IX hüübimisfaktor) on üheaahelaline puhastatud glükoproteiin, milles on 415 aminohapet. Seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munarakkudes.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

üks viaal sisaldab 19 mg naatriumi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge kuni valkja värvusega. Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika B-hemofiiliaga (IX hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel.

RIXUBIS on näidustatud kõikide vanuserühmade patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all.

Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal on soovitatav jälgida IX faktori tasemeid, et määrata manustatav annus ja korduvate infusioonide sagedus. Patsientide vastus IX faktorile võib erineda, mistõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinev. Kehakaalul põhinevat annust võib olla vaja ala- või ülekaalulistel patsientidel kohandada. Suuremate kirurgiliste operatsioonide korral peab asendusravi täpselt jälgima, kasutades hüübimisanalüüsi (IX hüübimisfaktori aktiivsus).

Veendumaks, et IX hüübimisfaktori aktiivsuse soovitud tase vereplasmas on saavutatud, on soovitatav aktiivsust jälgida, kasutades vastavat IX hüübimisfaktori aktiivsuse analüüsi. Vajadusel tuleb annus ja korduvinfusioonide sagedus sobivaks kohandada. Kui *in vitro* kasutada patsiendi vereproovis IX faktori aktiivsuse määramiseks aktiveeritud osalise tromboplastiini ajal (aPTT) põhinevat üheetapilist hüübivust, võivad analüüsis kasutatud aPTT reagent ja referents standard märkimisväärselt mõjutada IX faktori aktiivsust. See on eriti oluline laboratooriumi ja/või analüüsis kasutatavate reagentide vahetamisel.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus olenevad IX hüübimisfaktori puudulikkuse tõsidusest, verejooksu kohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist, vanusest ja IX hüübimisfaktori farmakokineetilistest parameetritest, nagu hüübivuse taastumise määr ja poolväärtusaeg.

Manustatud IX faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud IX faktori toodetele kehtiva praeguse WHO standardiga. IX hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas väljendatakse kas protsendina (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (IX faktori plasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks IX faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik on võrdne selle IX faktori kogusega ühes ml-s normaalses inimplasmas.

Täiskasvanud

Ravi vajadusel:

Vajaliku IX hüübimisfaktori annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik IX hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta tõstab 12-aastastel ja vanematel patsientidel IX hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas 0,9 RÜ/dl (vahemikus 0,5...1,4 RÜ/dl) või 0,9% normaalsest aktiivsusest (lisateavet vt lõik 5.2).

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) x soovitud IX faktori tõus (%) või (RÜ/dl) x täheldatud taastumise pöördväärtus (dl/kg)

Hüübivuse taastumise määra korral, mis on 0,9 RÜ/dl RÜ/kg kohta, arvutatakse annus järgmiselt.

Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) x soovitud IX faktori tõus (%) või (RÜ/dl) x 1,1 dl/kg

Manustatava ravimi koguse ja manustamise sageduse määramisel peab igal üksikjuhtumil lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi IX faktori aktiivsus langeda alla antud plasma aktiivsuse taseme (protsentides normaalsest või RÜ/dl) vastaval perioodil. Järgmist tabelit saab kasutada annustamisjuhisenä verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik IX hüübimisfaktori tase (%) või (RÜ/dl)	Manustamise sagedus (tundides) / ravi kestus (päevades)
<u>Hemorraagia</u> Varajane hemartroos, lihaste verejooks või suuveerejooks	20...40	Korrake iga 24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihaste verejooks või hematoom	30...60	Korrake infusiooni iga 24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60...100	Korrake infusiooni iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
<u>Kirurgiline operatsioon</u> Väike kirurgiline operatsioon, sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev kuni paranemiseni.
<u>Suurem kirurgiline operatsioon</u>	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Korrake infusiooni iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning ravige seejärel veel vähemalt 7 päeva, et hoida IX faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Asendusravi hoolikas jälgimine on eriti oluline tõsiste kirurgiliste operatsioonide või eluohtlike hemorraagiade korral.

Profülaktika

Verejooksu pikaajaliseks profülaktikaks rasket B-hemofiiliat põdevatele 12-aastastele või vanematele patsientidele tuleb manustada 40...60 RÜ IX faktorit kg kehakaalu kohta 3...4-päevaste intervallidega. Mõnel juhul võib olla vaja kasutada lühemat annustamisintervalli või suuremaid annuseid olenevalt individuaalse patsiendi farmakokineetikast, vanusest, verejooksu fenotüübist ja patsiendi füüsilisest aktiivsusest.

Pidev infusioon

Ärge manustage RIXUBIST pideva infusioonina.

Lapsed

Patsiendid vanuses 12 kuni 17 aastat:

Annustamine on täiskasvanutel ning lastel vanuses 12 kuni 17 aastat ühesugune.

Alla 12-aastased patsiendid:

Ravi vastavalt vajadusele

Vajaliku IX hüübimisfaktor annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik IX hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta tõstab alla 12-aastastel patsientidel IX hüübimisfaktori aktiivsust

vereplasmas 0,7 RÜ/dl (vahemikus 0,31...1,0 RÜ/dl) või 0,7% normaalsest aktiivsusest (lisateavet vt lõik 5.2).

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

Alla 12-aastased patsiendid

$$\begin{array}{l} \text{Vajalik} \\ \text{RÜ arv} \end{array} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud IX faktori tõus} \times \text{tähteldatud taastumise} \\ \text{(\%)} \text{ või (RÜ/dl)} \text{ pöördväärtus (dl/kg)}$$

Hüübivuse taastumise määra korral, mis on 0,7 RÜ/dl RÜ/kg kohta, arvutatakse annus järgmiselt.

$$\begin{array}{l} \text{Vajalik} \\ \text{RÜ arv} \end{array} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud IX faktori tõus} \times 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{(\%)} \text{ või (RÜ/dl)}$$

Verejooksujuhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramiseks võib võtta eeskujuks sama tabeli mis täiskasvanute puhulgi (vt eespool).

Profülaktika

Alla 12-aastaste laste soovitatav annusevahemik on 40...80 RÜ/kg intervallidega 3...4 päeva. Mõnel juhul võib olla vaja kasutada lühemat annustamisintervalli või suuremaid annuseid olenevalt individuaalse patsiendi farmakokineetikast, vanusest, verejooksu fenotüübist ja patsiendi füüsilisest aktiivsusest.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Selleks, et ravimit iseendale manustada või lasta hooldajal seda teha, on tarvis vastavat koolitust. RIXUBISe manustamiskiiruse valimisel tuleb võtta arvesse patsiendi mugavust. Maksimalne manustamiskiirus on 10 ml/min.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ning pH on 6,8...7,2. Osmolaalsus on üle 240 m osmol/kg.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6. Tootegea tohib kasutada ainult plastikust Luer-lukuga süstlaid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Teadaolev allergiline reaktsioon hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

RIXUBISe kasutamisel on teatatud allergilistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Toode sisaldab hamstri valkude jälgi. Ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel tuleb soovitada patsientidel või nende hooldajatel ravimpreparaadi kasutamine kohe katkestada ja arsti poole pöörduda. Patsienti tuleb informeerida allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu nõgestõbi, kogu keha urtikaaria, pitsitustunne rinnus, hingeldus, hüpotensioon ja anafülaksia.

Varem ravimata patsientide esmasel kokkupuutel IX hüübimisfaktori kontsentratsioonidega on risk suurim kokkupuute varajastes etappides, eriti geenimutatsiooni kõrge riskiga patsientide jaoks. Kirjanduses on teatatud IX hüübimisfaktori inhibiitori ja allergiliste reaktsioonide vahelisest seosest eriti

geenimutatsiooni kõrge riskiga patsientidel. Seepärast tuleb kõiki patsiente, kellel tekivad allergilised reaktsioonid, inhibiitori olemasolu suhtes hinnata.

Šoki korral tuleb rakendada šoki standardravi.

Inhibiitorid

Pärast korduvat inimese IX hüübimisfaktori (rDNA) toodetega ravimist tuleb patsiente jälgida neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) suhtes, mille kogust väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ), kasutades vastavat bioloogilist testi.

Kirjanduses on teateid, mis näitavad IX hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu ja allergiliste reaktsioonide esinemise vahelist korrelatsiooni. Seepärast tuleb kõiki patsiente, kellel tekivad allergilised reaktsioonid, inhibiitori olemasolu suhtes hinnata. Tuleb tähele panna, et IX hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientidel võib järgmisel kokkupuutel IX hüübimisfaktoriga olla suurem risk anafülaksia tekkeks.

IX hüübimisfaktori kontsentratsioonidega seotud allergiliste reaktsioonide riski tõttu tuleb IX faktori esialgsed annused manustada raviarsti otsusel meditsiinilise jälgimise all tingimustes, kus on võimalik allergiliste reaktsioonide korral õiget meditsiinilist abi osutada.

Nefrootiline sündroom

Teatatud on nefrootilise sündroomi tekkimisest pärast immuuntolerantsuse esilekutsumise katset B-hemofiiliat põdevatel patsientidel, kellel on IX hüübimisfaktori inhibiitorid.

Trombemboolia

Tromboosiga seotud tüsistuste potentsiaalse riski tõttu tuleb toote manustamisel maksahaigusega patsiente, operatsioonijärgseid patsiente, vastsündinuid või tromboosiga seotud tüsistuse või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni riskiga patsiente vastavate bioloogiliste testide abil varajaste trombootilise- ja tarbimiskoagulopaatia nähtude avastamiseks kliiniliselt jälgida. Igas nimetatud olukorras tuleb kaaluda RIXUBISega ravimisest tuleneva kasu ja tüsistuste tekkeriski suhet.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib FIX-iga asendusravi kardiovaskulaarset riski suurendada.

Kateetriga seotud tüsistused

Kui on tarvis kasutada tsentraalveeni juurdepääsu seadet (*central venous access device*, CAVD), tuleb kaaluda CAVD-ga seotud tüsistuste, sh sisestuskoha infektsioonide, baktereemia ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Sõltuvalt kehakaalust ja RIXUBISega annustamisest võivad patsiendid saada rohkem kui ühe viaali. Seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

Eakad

RIXUBISega kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud 65-aastaseid ja vanemaid patsiente. Ei ole teada, kas nad reageerivad noorematest patsientidest erinevalt. Nagu kõigi patsientide puhul, tuleb annuse valimisel lähtuda individuaalsest eakast patsiendist.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese IX hüübimisfaktori (rDNA) toodete koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole teateid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

IX hüübimisfaktori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud.. Reproduktiooni loomkatseid ei ole IX hüübimisfaktoriga läbi viidud.

IX hüübimisfaktorit tuleb raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid siis, kui see on selgelt näidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas IX hüübimisfaktor/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Fertiilsus

IX hüübimisfaktori toime kohta fertiilsusele teave puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

RIXUBIS ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Harvadel juhtudel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeemi, põletus- ja kipitustunnet infusioonikohal, külmavärinaid, punastamist, kogu keha urtikaariat, peavalu, nõgestõbe, hüpotensiooni, letargiat, iiveldust, rahutust, tahhükardiat, pitsitustunnet rinnus, „sipelgate jooksmise tunnet“, oksendamist, hingeldust) ning mõnel juhul võivad need lõppeda tõsise anafülaksiaga (sh šokiga). Mõnel juhul on need reaktsioonid lõppenud tõsise anafülaksiaga ning nende esinemine on olnud lähedalt seotud IX hüübimisfaktori inhibiitorite tekkega (vt ka lõik 4.4).

Teatatud on nefrootilise sündroomi tekkimisest pärast immuuntolerantsuse esilekutsumise katset B-hemofiiliat põdevatel patsientidel, kellel on IX hüübimisfaktori inhibiitorid ja varem esinenud allergilisi reaktsioone.

Väga harva on täheldatud antikehade tekkimist hamstri valkude suhtes ning sellega seotud ülitundlikkusreaktsioone.

B-hemofiiliat põdevatel patsientidel võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) IX hüübimisfaktori vastu. Selliste inhibiitorite olemasolul avaldub seisund ebapiisava kliinilise vastusena. Sel juhul on soovitatav võtta ühendust hemofiilia ravile spetsialiseerunud keskusega.

IX hüübimisfaktori toodete manustamise järel esineb potentsiaalne trombembooliliste episoodide risk, mis on madala puhtusastmega toodete korral suurem. Madala puhtusastmega IX faktori toodete kasutamist on seostatud müokardi infarkti, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni, veenitromboosi ja kopsuemboolia juhtudega. Kõrge puhtusastmega IX faktori kasutamine on selliste kõrvaltoimetega harva seotud.

Kõrvaltoimete tabel

RIXUBISe kliinilistes uuringutes, kus osales 99 patsienti, kellel oli RIXUBISega vähemalt üks kokkupuude, teatati kokku 5 kõrvaltoimest. Allpool olev tabel on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite tasemete järgi.

Esinemissagedusi on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1 / 10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1 / 10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimed kliiniliste uuringute ja spontaansete raportite alusel		
MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus patsiendi kohta
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^{a)}	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Jäsemevalu	Sage

a) Kõrvaltoimet on seletatud allolevas jaotises.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Allergilised reaktsioonid on avaldunud düspnoe, sügeluse, kogu keha uritkaaria ja lööbena.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutelgi. Varem ravimata patsientide kohta pole andmeid, kuna kliinilistesse uuringutesse on kaasatud üksnes varem ravitud patsiendid. Seega pole riskirühmal inhibiitori tekkimise kohta immunogeensuse uuringuid tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

RIXUBISe soovitatust suurema annuse mõju ei ole kirjeldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, IX hüübimisfaktor. ATC-kood: B02BD04.

Toimemehhanism

RIXUBIS sisaldab rekombinantset IX hüübimisfaktorit (gammanonakogi). IX hüübimisfaktor on üheaheelaline glükoproteiin, mille molekulmass on umbes 68 000 daltonit. See on K-vitamiinist sõltuv hüübimisfaktor, mida sünteesitakse maksas. IX hüübimisfaktori aktiveerijateks on sisemisel hüübimisrajal XIa faktori ning välimisel rajal VII faktori ja koefaktori kompleks. Aktiveeritud IX hüübimisfaktor ja aktiveeritud VIII faktor aktiveerivad X faktori. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja moodustub verehüüve.

Farmakodünaamilised toimed

B-hemofiilia on sooga seotud pärilik vere hüübivushaigus, mida põhjustab IX hüübimisfaktori madal tase ning mille tagajärjeks on tugev verejooks liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tõttu. Asendusravi tõstab IX hüübimisfaktori taset plasmas, võimaldades nii faktori puudulikkust ajutiselt korrigeerida ning verejooksu tekke soodumust vähendada.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Verejooksu profülaktika ja ohjamine 12-aastastel ja vanematel varem ravitud patsientidel.

RIXUBISe efektiivsust hinnati kombineeritud 1/3 faasi uuringu avatud ja kontrollita osas, mille raames said 73 varem ravitud meespatsienti vanuses 12...59 aastat RIXUBISi profülaktikaks ja/või vajaduse korral verejooksu juhtude raviks. Kõigil patsientidel oli kas tõsine (IX hüübimisfaktori

tase < 1%) või mõõdukalt tõsine (IX hüübimisfaktori tase $\leq$ 2%) B-hemofiilia. Viiskümmend üheksa varem ravitud patsienti said RIXUBIST profülaktikaks. Viiskümmend kuus varem ravitud patsienti, kes said RIXUBIST vähemalt 3 kuud, kaasati profülaktika efektiivsuse hindamisse. 14 varem ravitud patsienti said RIXUBIST ainult verejooksu juhtude raviks. Vajaduse korral kaasatavas kohordis olnud patsientidel pidi olema vähemalt 12 dokumenteeritud verejooksu juhtu, mis vajasisid ravi 12 kuu jooksul enne uuringuga liitumist. Vajaduse korral kaasatavas kohordis oli keskmine ravi kestus $3,5 \pm 1,00$ kuud (mediaan 3,4 vahemikus 1,2...5,1 kuud) ning kogu aasta keskmine verejooksude määr (*annualised bleeding rate, ABR*) oli $33,9 \pm 17,37$ mediaaniga 27,0 vahemikus 12,9...73,1.

Profülaktika eesmärgil manustatud RIXUBISse grupis oli ABR-i mediaan kõikide verejooksude korral 2,0. Nii spontaansete kui ka liigete verejooksude näit oli 0,0. 24 patsiendil (42,9%) ei esinenud ühtki verejooksu.

RIXUBISega raviti kokku 249 verejooksu juhtu, millest 197 olid liigeseverejooksud ja 52 ei olnud seotud liigese verejooksudega (pehme kude, lihas, kehaõõnsus, kolju sisemus jm). 163 verejooksu juhtu 249-st olid mõõdukad, 71 väikesed ja 15 suuremad. Ravi oli individuaalne ja põhines verejooksu tõsidusel, põhjusel ja verejooksu kohal. 249 verejooksu juhust enamikku (211 ehk 84,7%) raviti 1...2 infusiooniga. Verejooksu peatamise hemostaatilist efektiivsust hinnati 96%-l kõigist ravitud verejooksu juhtudest suurepäraseks või heaks.

Verejooksu profülaktika ja ohjamine noorematel kui 12-aastastel varem ravitud patsientidel. RIXUBISse efektiivsust hinnati kombineeritud 2/3 faasi uuringus, mille raames manustasid 23 varem ravitud meespatsienti vanuses 1,8...11,8 aastat (mediaanne vanus 7,10 aastat), kusjuures 11 patsiendi vanus oli < 6 aastat, RIXUBIST profülaktika eesmärgil ja verejooksu juhtude kontrolli alla saamiseks. Kõik patsiendid põdesid tõsist (IX hüübimisfaktori tase < 1%) või mõõdukalt tõsist (IX hüübimisfaktori tase $\leq$ 2%) B-hemofiiliat. Kõik 23 patsienti said profülaktilist ravi RIXUBISega vähemalt 3 kuu jooksul ning kaasati profülaktika efektiivsuse hindamisse.

ABR-i mediaan oli 2,0. Nii spontaansete kui ka liigete verejooksude näit oli 0,0. Üheksal patsiendil (39,1%) ei esinenud ühtki verejooksu.

RIXUBISega raviti kokku 26 verejooksu juhtu, millest 23 verejooksu põhjus oli vigastus, 2 olid spontaansed ja 1 teadmata päritolu. 19 verejooksu ei olnud seotud liigestega (pehme kude, lihas, kehaõõnsus, kolju sisemus jm) ning 7 olid liigete verejooksud, millest 1 korral tekkis verejooks vaadeldavas liigeses. 15 verejooksu juhtu 26-st olid väikesed, 9 mõõdukad ja 2 tõsised. Ravi oli olenevalt verejooksu tõsidusest, põhjusest ja kohast individuaalne. Enamikku patsiente (23 ehk 88,5%) raviti 1...2 infusiooniga. Verejooksu peatamise hemostaatilist efektiivsust hinnati 96,2%-l kõigist ravitud verejooksu juhtudest suurepäraseks või heaks.

Perioperatiivne ravi

Perioperatiivset ohutust ja efektiivsust hinnati 3. faasi edasivaatavas avatud kontrollita mitme keskusega uuringus, mis tehti RIXUBISega varem ravitud meespatsientidega, kes põdesid tõsist ja mõõdukalt tõsist B-hemofiiliat. Protokollijärgne efektiivsuse analüüs sisaldab 37 kirurgilist operatsiooni, mis tehti 27 patsiendile vanuses 17...57 ning mis hõlmavad tõsiseid või väikeseid kirurgilisi, hammastega seotud või muid kirurgilisi invasiivseid protseduure. Kakskümmend protseduuri olid tõsised, sh 13 ortopeedilised ja 3 hambakirurgiaga seotud. 17 protseduuri, sh 10 hamba väljatõmbamist, peeti väikesteks. Patsiendid, kellele tehti tõsiseid kirurgilisi operatsioone, pidid farmakokineetilisi (PK) omadusi hindama. Kõikidele patsientidele määrati annus nende viimase individuaalse hüübivuse taastumise määra põhjal. RIXUBISse soovitatav algannus pidi tagama, et IX hüübimisfaktori toimimistase jääb tõsiste operatsioonide korral 80...100% ning väikeste operatsioonide korral 30...60% juurde. RIXUBIST manustati boolusinfusioonidena.

Hemostaasi säilitati kogu uuringu kestel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama RIXUBISega läbi viidud uuringute tulemusi varem ravimata patsientide kohta B-hemofiiliaga seotud verejooksu ravi ja profülaktika korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Varem ravitud 12-aastased ja vanemad patsiendid.

Kombineeritud 1/3 faasi keskse uuringu osana tehti meespatsientidega (≥ 15 -aastased), kellel ei esinenud verejookse, RIXUBISega ja võrdlusravimi farmakokineetiliste omaduste randomiseeritud kontrolliga pime ristuvuuring. Patsientidele manustati ühte kahest ravimist ühekordse intravenoosse infusioonina. RIXUBISega keskmine ($\pm$ SD) ja mediaanne annus olid protokollijärgses analüüsis komplektis ($n = 25$) vastavalt $74,69 \pm 2,37$ ja $74,25$ RÜ/kg, jäädes vahemikku $71,27 \dots 79,38$ RÜ/kg. Farmakokineetilised parameetrid arvutati IX hüübimisfaktori aktiivsuse mõõtmistulemustest vereproovides, mis võeti kuni 72 tundi pärast kumbagi infusiooni.

RIXUBISega farmakokineetiliste omaduste hindamist korraldati avatud kontrollita uuringus meespatsientidega, kes osalesid algses PK ristuvuuringus ning manustasid RIXUBISega profülaktika eesmärgil 26 ± 1 nädalat (keskmine $\pm$ SD) vähemalt 30 kokkupuutepäeva (*exposure day*, ED) jooksul. RIXUBISega annusevahemik oli farmakokineetiliste omaduste korratud uuringus $64,48$ kuni $79,18$ RÜ/kg ($n = 23$).

Allolevas tabelis on toodud hinnatavate patsientide farmakokineetilised parameetrid (protokollijärgne analüüs).

Parameeter	RIXUBIS Esialgne ristuvuuring (N = 25)	RIXUBIS Korduv hindamine (N = 23)
AUC _{0–72 h} (RÜ.h/dl) ^a Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ ($696,07 \dots 1571,16$)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ ($753,85 \dots 1626,81$)
Hüübivuse taastumise määr väärtuse C _{max} korral (RÜ/dl: RÜ/kg) ^b Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ ($0,53 \dots 1,35$)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ ($0,52 \dots 1,38$)
Poolväärtusaeg (h) Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ ($15,83 \dots 52,34$)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ ($16,24 \dots 42,20$)
C _{max} (RÜ/dl) Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ ($41,70 \dots 100,30$)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ ($38,50 \dots 106,30$)
Keskmine residentsusaeg (h) Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ ($22,25 \dots 47,78$)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ ($21,32 \dots 37,52$)
V _{ss} ^c (dl/kg) Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$2,02 \pm 0,77$ $1,72$ ($1,10 \dots 3,94$)	$1,79 \pm 0,45$ $1,74$ ($1,12 \dots 2,72$)
Kliirens (dl/(kg.h)) Keskmine $\pm$ SD Mediaan (vahemik)	$0,0644 \pm 0,0133$ $0,0622$ ($0,0426 \dots 0,0912$)	$0,0602 \pm 0,0146$ $0,0576$ ($0,0413 \dots 0,0945$)

^a Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala 0...72 tundi pärast infusiooni.

^b Arvutatakse järgmiselt: (C_{max} – alusjoone IX hüübimisfaktor) jagatuna annusega (RÜ/kg), kus C_{max} on maksimaalne infusioonijärgne IX hüübimisfaktori mõõtmistulemus.

^c Jaotumise maht stabiilses olekus

Kõigil kombineeritud 1/3 faasi uuringus osalevatel patsientidel määrati 30 minutit pärast infusiooni hüübivuse taastumise määr 1. kokkupuutepäeval, 5., 13. ja 26. nädala visiitidel ning uuringu lõpetamisel, kui see ei langenud kokku 26. nädala visiidiga. Andmetest selgus, et hüübivuse taastumise määr on aja jooksul muutumatu (vt allolev tabel).

	1. kokkupuutepäev (N = 73)	5. nädal (N = 71)	13. nädal (N = 68)	26. nädal (N = 55)	Uuringu lõpetamisel^b (N = 23)
Hüübivuse taastumise määr 30 min pärast infusiooni (RÜ/dl: RÜ/kg) ^a Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	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 Arvutatakse järgmiselt: ($C_{30\min}$ – alusjoone IX hüübimisfaktor) jagatuna annusega (RÜ/kg), kus $C_{30\min}$ on IX hüübimisfaktori mõõtmistulemus 30 minutit pärast infusiooni.

^b Kui ei lange kokku 26. nädala visiidiga.

Lapsed (varem ravitud alla 12-aastased patsiendid)

Kõigile 23 meespatsiendile tehti kombineeritud 2/3 faasi laste uuringu osana esialgne farmakokineetiliste omaduste hindamine ajal, mil neil ei esinenud verejookse. Patsiendid jagati juhuslikkuse alusel ühte kahest vereproovi võtmise tsüklist, et vähendada sagedase verevõtmise koormust individuaalsetele patsientidele. RIXUBISE keskmine (± SD) ja mediaanne annus olid täielikus analüüsikomplektis (n = 23) vastavalt $75,50 \pm 3,016$ ja $75,25$ RÜ/kg, jäädes vahemikku $70,0 \dots 83,6$ RÜ/kg. Farmakokineetilised parameetrid arvutati IX hüübimisfaktori aktiivsuse mõõtmistulemustest vereproovides, mis võeti kuni 72 tundi pärast infusiooni.

Allolevas tabelis on toodud kõikide patsientide farmakokineetilised parameetrid (täielik analüüsikomplekt).

Parameeter	< 6 aastat (N = 11)	6 kuni < 12 aastat (N = 12)	Kõik (N = 23)
AUC _{inf} (RÜ.h/dl) ^a Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488...947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730...1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488...1138)
Poolväärtusaeg (h) Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	$27,67 \pm 2,66$ 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)
Keskmine residentsusaeg (h) Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	$30,62 \pm 3,27$ 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) Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	$3,22 \pm 0,52$ 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)
Kliirens (dl/(kg.h)) Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	$0,1058 \pm 0,01650$ 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 Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ajast 0 lõpmatuseni.

^b Jaotumise maht stabiilses olekus

Kõigil kombineeritud 2/3 faasi uuringus osalevatel patsientidel määrati 30 minutit pärast infusiooni hüübivuse taastumise määr esialgsel farmakokineetiliste omaduste hindamisel (1. kokkupuutepäeval), 5., 13. ja 26. nädala visiitidel ning uuringu lõpetamisel, kui see ei langenud kokku 26. nädala visiidiga. Andmetest selgus, et hüübivuse taastumise määr on aja jooksul kõikides laste vanuserühmades muutumatu. Vt allolevad tabelid.

RIXUBISe hüübivuse taastumise määr 30 minutit pärast infusiooni mõlemas laste vanuserühmas.

Hüübivuse taastumise määr 30 min pärast infusiooni	PK (ED 1) Kõik (N = 22)	5. nädal Kõik (N = 23)	13. nädal Kõik (N = 21)	26. nädal Kõik (N = 21)
(RÜ/dl: RÜ/kg) ^a Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	0,67 ± 0,16 0,69 (0,31...1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48...0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51...1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51...1,01)

^a Arvutatakse järgmiselt: ($C_{30\min}$ – alusjoone IX hüübimisfaktor) jagatuna annusega (RÜ/kg), kus $C_{30\min}$ on IX hüübimisfaktori mõõtmistulemus 30 minutit pärast infusiooni.

RIXUBISe hüübivuse taastumise määr 30 minutit pärast infusiooni < 6-aastastel lastel.

Hüübivuse taastumise määr 30 min pärast infusiooni	PK (ED 1) Kõik (N = 10)	5. nädal Kõik (N = 11)	13. nädal Kõik (N = 10)	26. nädal Kõik (N = 10)
(RÜ/dl: RÜ/kg) ^a Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	0,59 ± 0,13 0,59 (0,31...0,75)	0,63 ± 0,10 0,6 (0,49...0,80)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,51...0,84)	0,65 ± 0,13 0,61 (0,51...0,84)

^a Arvutatakse järgmiselt: ($C_{30\min}$ – alusjoone IX hüübimisfaktor) jagatuna annusega (RÜ/kg), kus $C_{30\min}$ on IX hüübimisfaktori mõõtmistulemus 30 minutit pärast infusiooni.

RIXUBISe hüübivuse taastumise määr 30 minutit pärast infusiooni 6 kuni < 12-aastastel lastel.

Hüübivuse taastumise määr 30 min pärast infusiooni	PK (ED 1) Kõik (N = 12)	5. nädal Kõik (N = 12)	13. nädal Kõik (N = 11)	26. nädal Kõik (N = 11)
(RÜ/dl: RÜ/kg) ^a Keskmine ± SD Mediaan (vahemik)	0,73 ± 0,16 0,71 (0,51...1,00)	0,73 ± 0,13 0,70 (0,48...0,92)	0,73 ± 0,14 0,70 (0,54...1,00)	0,8 ± 0,14 0,78 (0,56...1,01)

^a Arvutatakse järgmiselt: ($C_{30\min}$ – alusjoone IX hüübimisfaktor) jagatuna annusega (RÜ/kg), kus $C_{30\min}$ on IX hüübimisfaktori mõõtmistulemus 30 minutit pärast infusiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

RIXUBIS ei olnud annuse 750 RÜ/kg korral küüliku tromboosimudelil trombogeenne (Wessleri test). RIXUBIS ei tekitanud *cynomolguse* ahvidel annustes kuni 450 RÜ/kg kõrvaltoimeid ega avaldanud mõju hingamisele ega südame-veresoonkonnale.

Kartsinogeensust ning kahjulikku mõju fertiilsusele ja loote arengule pole uuritud.

RIXUBISist taluti hiirte, rottide ja *cynomolguse* ahvidega tehtud ühekordsetes ja korduvtoksilisuse uuringutes hästi, kui ravimit manustati annuses kuni 7500 RÜ/kg (ühekordne annus) ja 750 RÜ/kg (korduv manustamine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Mannitool
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 80

Lahusti

Steriliseeritud süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Tootega tohib kasutada ainult plastikust Luer-lukuga süstlaid. Ravimit võidakse valesti annustada, kuna inimese hüübimisfaktor IX adsorbeerub mõne infundeerimisseadme sisepinnale.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C. Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte hoida külmkapis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise erivahendid

Ühes pakendis on (I tüüpi klaasist) pulbriviaal, millel on (butüülkummist) punnkork ja eemaldatav kate, 5 ml lahustit sisaldav (I tüüpi klaasist) viaal, millel on (klorobutüülkummist või bromobutüülkummist) punnkork ja eemaldatav kate, ning nõelata manustamiskõlblikuks muutmise seade (BAXJECT II).

Pakendi suurus: 1.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

RIXUBISi manustatakse intravenoosselt pärast pulbri vastava lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist.

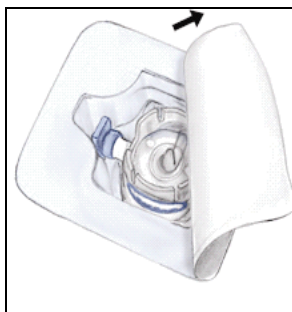
- Kasutage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ainult pakendis olevat lahust ja vastavat seadet (BAXJECT II).
- Manustamiseks tuleb kasutada Luer-lukuga süstalt.
- Ärge kasutage BAXJECT II seadet, kui selle steriilne barjäär või pakend on kahjustatud või kulunud.

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine

Järgige aseptika nõudeid.

1. Kui toodet hoitakse külmkapis, võtke nii RIXUBISE pulbri- kui ka lahustiviaal külmkapist välja ning laske neil toatemperatuurini soojeneda (vahemikus 15 °C kuni 30 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt katted.
4. Puhastage punnkork alkoholis immutatud lapiga. Asetage viaalid tasasele puhtale pinnale.
5. Avage seadme BAXJECT II pakend, tõmmates ära paberist katte, pakendi sisemust puudutamata (joon. a). Ärge võtke seadet pakendist välja.
6. Pöörake pakend ümber ja sisestage läbipaistev plastikust oga lahustiviaali punnkorki. Hoidke pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt BAXJECT II ära (joon. b). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II sinist korki.
7. Kui BAXJECT II on lahustiviaali külge kinnitatud, pöörake süsteem teistpidi, nii et lahustiviaal asub seadme peal. Sisestage valge plastikust oga RIXUBISE punnkorki. Vaakum tõmbab lahusti RIXUBISE viaali (joon. c).
8. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud. Toode lahustub kiiresti (2 minuti jooksul). Veenduge, et RIXUBIS on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Manustamiskõlblikuks muudetud tooteid tuleb enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage lahuseid, mis on hägused või sisaldavad nähtavaid osakesi.

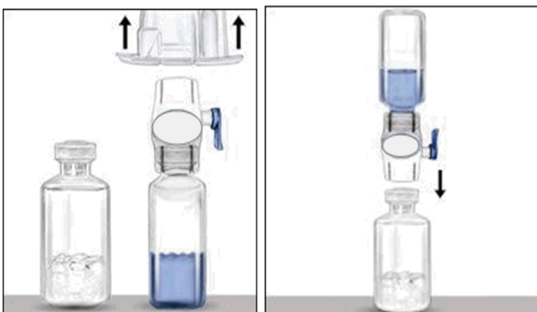
Joon. a



Joon. b



Joon. c



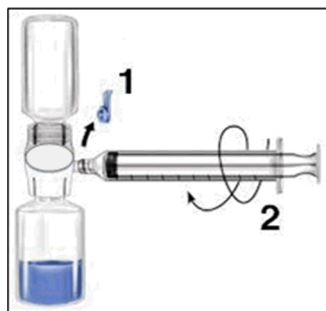
Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.
Kasutage seda kohe.

Manustamine

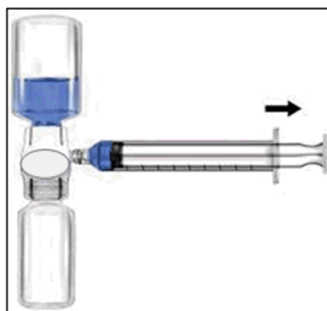
Järgige aseptika nõudeid.

1. Eemaldage seadmelt BAXJECT II sinine kork. **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II (joon. d).
2. Pöörake süsteem teistpidi (manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldav viaal jääb ülespoole). Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joon. e).
3. Eemaldage süstal.
4. Kinnitage süstla külge libliknõel. Süstige intravenoosselt. Lahust tuleb manustada aeglaselt, võttes arvesse patsiendi mugavust, ning mitte kiiremini kui 10 ml minutis.

Joon. d



Joon. e



Võimaluse korral pange toote nimi ja partii number iga kord, kui RIXUBIS*t* kasutate, kirja (nt päevikusse), et kasutatud tooteid ja tootepartiisid jälgida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Viin
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. detsember 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ gammanonakogi, pärast 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist umbes 50 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (naatriumkloriidist), sahharoos, kaltsiumkloriid, histidiin, mannitool, polüsorbaat 80.

Lahusti: steriilne süstevedelik

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 1 lahustiviaal, 1 seade BAXJECT II

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kasutage ravimit kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/970/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIXUBIS 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RIXUBIS 250 RÜ süstelahuse pulber
gammanonakog
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevedelik

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ gammanonakogi, pärast 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist
umbes 100 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (naatriumkloriidist), sahharoos, kaltsiumkloriid,
histidiin, mannitool, polüsorbaat 80.

Lahusti: steriilne süstevedelik

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 1 lahustiviaal, 1 seade BAXJECT II

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kasutage ravimit kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/970/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIXUBIS 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RIXUBIS 500 RÜ süstelahuse pulber
gammanonakog
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevedelik

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial: 1000 RÜ gammanonakogi, pärast 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist
umbes 200 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (naatriumkloriidist), sahharoos, kaltsiumkloriid,
histidiin, mannitool, polüsorbaat 80.

Lahusti: steriilne süstevedelik

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 1 lahustiviaal, 1 seade BAXJECT II

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kasutage ravimit kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/970/003

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIXUBIS 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RIXUBIS 1000 RÜ süstelahuse pulber
gammanonakog
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevedelik

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial: 2000 RÜ gammanonakogi, pärast 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist umbes 400 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (naatriumkloriidist), sahharoos, kaltsiumkloriid, histidiin, mannitool, polüsorbaat 80.

Lahusti: steriilne süstevedelik

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 1 lahustiviaal, 1 seade BAXJECT II

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kasutage ravimit kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/970/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIXUBIS 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RIXUBIS 2000 RÜ süstelahuse pulber
gammanonakog
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevedelik

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIXUBIS 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 vial: 3000 RÜ gammanonakogi, pärast 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist umbes 600 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (naatriumkloriidist), sahharoos, kaltsiumkloriid, histidiin, mannitool, polüsorbaat 80.

Lahusti: steriilne süstevedelik

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu: 1 pulbriviaal, 1 lahustiviaal, 1 seade BAXJECT II

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kasutage ravimit kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/970/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIXUBIS 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RIXUBIS 3000 RÜ süstelahuse pulber
gammanonakog
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevedelik

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

RIXUBIS 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
RIXUBIS 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RIXUBIS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RIXUBISE kasutamist
3. Kuidas RIXUBIST kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RIXUBIST säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RIXUBIS ja milleks seda kasutatakse

RIXUBIS sisaldab toimeainet nonakog gamma ning on IX hüübimisfaktorit sisaldav toode. IX faktor on inimvere normaalne koostisosa, mis on vajalik vere efektiivseks hüübimiseks. RIXUBIST kasutatakse B-hemofiiliat (Christmasi tõbe, IX hüübimisfaktori puudulikkusest tingitud pärilik veritsushaigus) põdevatel patsientidel. See asendab puuduva IX hüübimisfaktori, mis võimaldab patsientide verel hüübida.

RIXUBIST kasutatakse B-hemofiiliat põdevatel patsientidel verejooksu ravimiseks ja ennetamiseks kõikides vanuserühmades.

2. Mida on vaja teada enne RIXUBISE kasutamist

Ärge kasutage RIXUBIST,

- kui olete nonakog gamma või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline hamstr valkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

RIXUBISE kasutamisel võivad esineda allergilised ülitundlikkusreaktsioonid. Lõpetage infusioon ja pöörduge kohe arsti poole või paluge kiiresti erakorralist meditsiinilist abi, kui teil esinevad ülitundlikkus-/allergiliste reaktsioonide varajased nähud, nagu nõgestõbi, lööve, pitsitustunne rinnus, hingeldus, madal vererõhk või anafülaksia (tõsine allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada neelamis- ja/või hingamisraskusi ning näo ja/või käte punetust või turset). Te võite vajada nende reaktsioonide kohest ravi. Arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida, kas teil on tekkinud ravimi aktiivsust neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid), kuna inhibiitorid võivad tekkida koos allergiaga.

Järgmise IX hüübimisfaktori ravikuuri ajal võib IX hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientidel olla suurem risk anafülaksiaks.

Pöörduge kohe arsti poole, kui verejooks ei lakka oodatult või kui peate kasutama RIXUBISi verejooksu kontrolli alla saamiseks oluliselt suuremas koguses. Arst teeb vereanalüüsi, et kontrollida, kas teil on tekkinud RIXUBISi aktiivsust neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Inhibiitorite tekkimise risk on kõrgeim patsientidel, kes ei ole varem saanud IX hüübimisfaktori asendusravi või kelle ravi on alles varajases etapis, s.t väikestel lastel.

IX hüübimisfaktori tootmist kehas juhib IX hüübimisfaktori geen. Patsientidel, kellel on IX hüübimisfaktori geeni teatud mutatsioonid, näiteks geenis on olulised kaod, võivad tõenäolisemalt tekkida IX hüübimisfaktori inhibiitorid ning esineda allergilisi reaktsioone mis tahes IX hüübimisfaktori kontsentraadi kasutamise algusjärgus. Seega, kui on teada, et teil on selline geenimutatsioon, jälgib arst teid hoolikamalt allergilise reaktsiooni nähtude suhtes.

Kui põete maksa- või südamehaigust või kui teil on hiljuti olnud tõsine kirurgiline operatsioon, teavitage sellest oma arsti, kuna teil võib olla suurenenud risk vere hüübimisega (koagulatsiooniga) seotud tüsistuste tekkeks.

On teatatud neeruhaiguste (nefrootiline sündroom) tekkimisest pärast suurte IX hüübimisfaktori annuste manustamist B-hemofiiliat põdevatele patsientidele, kellel on IX hüübimisfaktori inhibiitorid ja varem esinenud allergilisi reaktsioone.

Võimaluse korral pange kirja (nt päevikusse) toote nimi ja partii number iga kord, kui RIXUBISi kasutate, et kasutatud tooteid ja tootepartiisid jälgida.

Muud ravimid ja RIXUBIS

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. RIXUBISi koostoimed teiste ravimitega pole teada.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naistel esineb B-hemofiiliat väga harva.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

RIXUBIS ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

RIXUBIS sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Sõltuvalt kehakaalust ja RIXUBISi annustamisest võivad patsiendid saada rohkem kui ühe viaali. Seda tuleb arvesse võtta, kui te olete kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

3. Kuidas RIXUBISi kasutada

Ravi RIXUBISega alustatakse B-hemofiiliat põdevate patsientide ravis kogenud arsti juhendamisel.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst otsustab, millist RIXUBISi annust saada hakkate. Annus ja ravi kestus olenevad IX hüübimisfaktori puudulikkuse tõsidusest, verejooksu kohast ja ulatusest ning teie kliinilisest seisundist, vanusest ja sellest, kui kiiresti teie keha IX hüübimisfaktori ära kasutab (seda tuleb regulaarselt kontrollida).

RIXUBIS[®] manustatakse intravenoosse infusioonina pärast seda, kui arst või meditsiiniõde muudab pulbri vastava lahustiga manustamiskõlblikuks. Teie või keegi teine võite samuti RIXUBIS[®] süstida, kuid ainult pärast vastava koolituse läbimist.

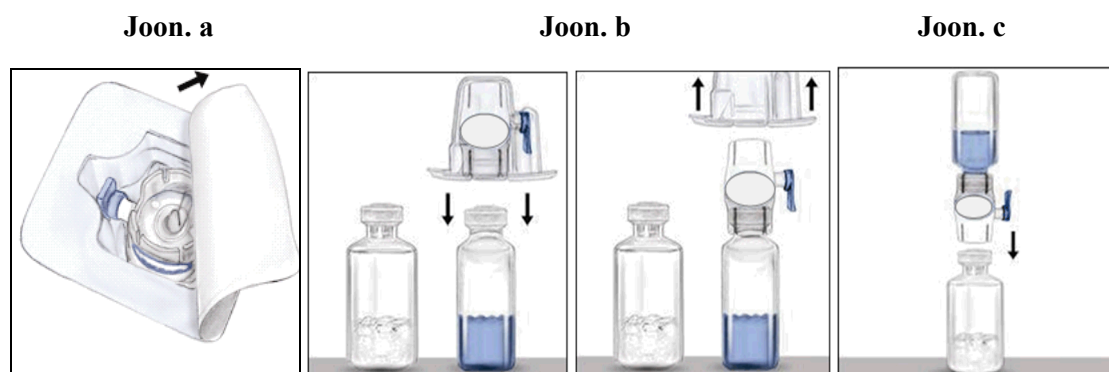
Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

- Kasutage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ainult pakendis olevat lahust ja vastavat seadet (BAXJECT II).
- Manustamiseks tuleb kasutada Luer-lukuga süstalt.
- Ärge kasutage seadet BAXJECT II, kui selle steriilsust tagav barjäär või pakend on kahjustatud või kulunud.

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine

Järgige aseptika nõudeid.

1. Kui ravimpreparaati hoitakse külmkapis, võtke nii RIXUBIS[®] pulbri- kui ka lahusti viaal külmkapist välja ning laske neil toatemperatuurini soojeneda (vahemikus 15 °C kuni 30 °C).
2. Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt korgid.
4. Puhastage punnkorke alkoholis immutatud lapiga. Asetage viaalid tasasele puhtale pinnale.
5. Avage seadme BAXJECT II pakend, tõmmates paberist katte ära pakendi sisemust puudutamata (joon. a). Ärge võtke seadet pakendist välja.
6. Pöörake pakend ümber ja sisestage läbipaistev plastikust oga lahustiviaali punnkorki. Hoidke pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt BAXJECT II ära (joon. b). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II sinist korki.
7. Kui BAXJECT II on lahustiviaali külge kinnitatud, pöörake süsteem teistpidi, nii et lahustiviaal asub seadme peal. Sisestage valge plastikust oga RIXUBIS[®] punnkorki. Vaakum tõmbab lahusti RIXUBIS[®] viaali (joon. c).
8. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud. Toode lahustub kiiresti (2 minuti jooksul). Veenduge, et RIXUBIS[®] on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Manustamiskõlblikuks muudetud tooteid tuleb enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage lahust, mis on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.



Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.
Kasutage seda kohe.

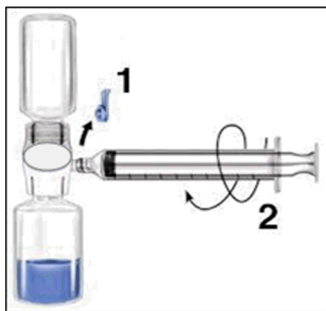
Manustamine

Järgige aseptika nõudeid.

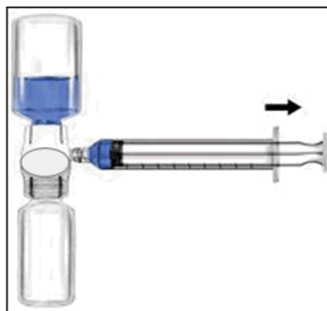
1. Eemaldage seadmelt BAXJECT II sinine kork. **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II (joon. d).

2. Pöörake süsteem teistpidi (manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldav viaal jääb ülespoole). Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joon. e).
3. Eemaldage süstal.
4. Kinnitage süstla külge libliknõel. Süstige intravenoosselt. Lahust tuleb manustada aeglaselt, võttes arvesse patsiendi mugavust, ning mitte kiiremini kui 10 ml minutis.

Joon. d



Joon. e



Võimaluse korral pange kirja (nt päevikusse) toote nimi ja partii number iga kord, kui RIXUBISi kasutate, et kasutatud tooteid ja tootepartiisid jälgida.

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Kui te kasutate RIXUBISi rohkem kui ette nähtud

Kasutage RIXUBISi alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Kui olete soovitatust suuremas koguses RIXUBISi süstinud, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

Kui te unustate RIXUBISi kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Tehke järgmine süst plaanitud ajal ja jätkake ravi arsti juhiste järgi.

Kui te lõpetate RIXUBISi kasutamise

Ärge lõpetage RIXUBISi kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

RIXUBISi kasutamisel võivad esineda allergilised ülitundlikkusreaktsioonid. Need reaktsioonid võivad hõlmata põletus- ja kipitustunnet infusioonikohal, külmavärinaid, punastamist, letargiat, rahutust, „sipelgate jooksmise tunnet“, nõgestõbe, sügelust ja löövet, madalat vererõhku, südame kõrget löögisagedust, pitsitustunnet rinnus, hingeldust, kurgu paistetust, anafülaksiat (tõsist allergilist reaktsiooni), peavalu, iiveldust ja oksendamist. Kui teil esineb mõni neist kõrvaltoimetest, pöörduge viivitamatult arsti poole. Teid võib olla tarvis kohe nende reaktsioonide suhtes ravida (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

RIXUBISi kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- maitsemeele muutumine;
- valu jäsemetes.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).

Toote kasutamisel pole täheldatud liigset verehüüvete moodustumist (trombemboolia juhte), kuid seda võib esineda mis tahes IX hüübimisfaktorit sisaldava toote kasutamisel. Trombembooliaga võivad kaasneda südameinfarkt ning verehüüvete moodustumine veenides või kopsus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RIXUBISi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast sõna EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe.

Kasutage RIXUBISi ainult siis, kui lahus on selge ja värvitu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RIXUBIS sisaldab

- Toimeaine on gammanonakog (rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor). Iga pulbriviaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ, mis manustamiskõlblikuks muutmise järel 5 ml lahustiga vastab kontsentratsioonile 50, 100, 200, 400 või 600 RÜ/ml.
- Teised pulbri koostisosad on sahharoos, mannitool, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80.

Lahustiviaal: 5 ml steriilset süstevedelikku.

Kuidas RIXUBIS välja näeb ja pakendi sisu

RIXUBIS koosneb süstelahuse pulbrist ja lahustist.

Pakendi sisu on järgmine:

- üks viaal RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ pulbrit kummist punnkorgiga klaasviaalis;
- üks viaal 5 ml steriliseeritud süstevedelikku kummist punnkorgiga klaasviaalis;
- üks seade BAXJECT II (nõelata manustamiskõlblikuks muutmise seade).

Müügiloa hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal on soovitatav jälgida IX faktori tasemeid, et määrata manustatav annus ja korduvate infusioonide sagedus. Patsientide vastus IX faktorile võib erineda, mistõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinev. Kehakaalul põhinevat annust võib olla vaja ala- või ülekaalulistel patsientidel kohandada. Suuremate kirurgiliste operatsioonide korral peab asendusravi täpselt jälgima, kasutades hüübimisanalüüsi (IX hüübimisfaktori aktiivsus).

Veendumaks, et IX hüübimisfaktori aktiivsuse soovitud tase plasmas on saavutatud, on soovitatav aktiivsust jälgida, kasutades vastavat IX hüübimisfaktori aktiivsuse analüüsi. Vajadusel tuleb annus ja korduvinfusioonide sagedus sobivaks kohandada. Kui *in vitro* kasutada patsiendi vereproovis IX faktori aktiivsuse määramiseks aktiveeritud osalise tromboplastiini ajal (aPTT) põhinevat üheetapilist hüübivust, võivad analüüsis kasutatud aPTT reagent ja referents standard märkimisväärselt mõjutada

IX faktori aktiivsust. See on eriti oluline laboratooriumi ja/või analüüsis kasutatavate reagentide vahetamisel.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus olenevad IX hüübimisfaktori puudulikkuse tõsidusest, verejooksu kohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist, vanusest ja IX hüübimisfaktori farmakokineetilistest parameetritest, nagu hüübivuse taastumise määr ja poolväärtusaeg.

Manustatud IX faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud IX faktori toodetele kehtiva praeguse WHO standardiga. IX hüübimisfaktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (IX faktori plasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks IX faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik on võrdne selle IX faktori kogusega ühes ml-s normaalses inimplasmas.

Täiskasvanud

Ravi vajadusel:

Vajaliku IX hüübimisfaktori annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik IX hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta tõstab 12-aastastel ja vanematel patsientidel IX hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas 0,9 RÜ/dl (vahemikus 0,5...1,4 RÜ/dl) või 0,9% normaalsest aktiivsusest (lisateavet vt lõik 5.2).

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

$$\text{Vajalik RÜ arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud IX faktor tõus (\% või (RÜ/dl))} \times \text{tähteldatud taastumise pöörväärtus (dl/kg)}$$

Hüübivuse taastumise määra korral, mis on 0,9 RÜ/dl RÜ/kg kohta, arvutatakse annus järgmiselt.

$$\text{Vajalik RÜ arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud IX faktori tõus (\% või (RÜ/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Manustatava ravimi koguse ja manustamise sageduse määramisel peab igal üksikjuhtumil lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi IX faktori aktiivsus langeda alla antud plasma aktiivsuse taseme (protsentides normaalsest või RÜ/dl). Järgmist tabelit saab kasutada annustamisjuhisenä verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik IX hüübimisfaktori tase (%) või (RÜ/dl)	Manustamise sagedus (tundides) / ravi kestus (päevades)
<u>Hemorraagia</u> Varajane hemartroos, lihaste verejooks või suuveerejooks	20...40	Korrake iga 24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihaste verejooks või hematoom	30...60	Korrake infusiooni iga 24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60...100	Korrake infusiooni iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
<u>Kirurgiline operatsioon</u>	30...60	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik IX hüübimisfaktori tase (%) või (RÜ/dl)	Manustamise sagedus (tundides) / ravi kestus (päevades)
Väike kirurgiline operatsioon, sh hamba väljatõmbamine		kuni paranemiseni.
<u>Suurem kirurgiline operatsioon</u>	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Korrake infusiooni iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning ravige seejärel veel vähemalt 7 päeva, et hoida IX faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Asendusravi hoolikas jälgimine on eriti oluline tõsiste kirurgiliste operatsioonide või eluohtlike hemorraagiatega korral.

Profülaktika

Verejooksu pikaajaliseks profülaktikaks rasket B-hemofiiliat põdevatele 12-aastastele või vanematele patsientidele tuleb manustada 40...60 RÜ IX faktorit kg kehakaalu kohta 3...4-päevaste intervallidega. Mõnel juhul võib olla vaja kasutada lühemat annustamisintervalli või suuremaid annuseid olenevalt individuaalse patsiendi farmakokineetikast, vanusest, verejooksu fenotüübist ja patsiendi füüsilisest aktiivsusest.

Pidev infusioon

Ärge manustage RIXUBIST pideva infusioonina.

Lapsed

Patsiendid vanuses 12 kuni 17 aastat:

Annustamine on täiskasvanutel ning lastel vanuses 12 kuni 17 aastat ühesugune.

Alla 12-aastased patsiendid:

Ravi vastavalt vajadusele

Vajaliku IX hüübimisfaktori annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) IX hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta tõstab alla 12-aastastel patsientidel IX hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas 0,7 RÜ/dl (vahemikus 0,31...1,0 RÜ/dl) või 0,7% normaalsest aktiivsusest (lisateavet vt lõik 5.2).

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

Alla 12-aastased patsiendid

Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) x soovitud IX faktori tõus (%) või (RÜ/dl) x täheldatud taastumise pöördväärtus (dl/kg)

Hüübivuse taastumise määra korral, mis on 0,7 RÜ/dl RÜ/kg kohta, arvutatakse annus järgmiselt.

Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) x soovitud IX faktori tõus (%) või (RÜ/dl) x 1,4 dl/kg

Verejooksujuhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramiseks võib võtta eeskujuks sama tabeli mis täiskasvanute puhulgi (vt eespool).

Profülaktika

Alla 12-aastaste laste soovitatav annusevahemik on 40...80 RÜ/kg intervallidega 3...4 päeva. Mõnel juhul võib olla vaja kasutada lühemat annustamisintervalli või suuremaid annuseid olenevalt

individuaalse patsiendi farmakokineetikast, vanusest, verejooksu fenotüübist ja patsiendi füüsilisest aktiivsusest.