

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RIXUBIS 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RIXUBIS 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 250 IU nonakoga gama, rekombinantnog koagulacijskog faktora IX, ljudskog (rDNA), što odgovara koncentraciji od 50 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

RIXUBIS 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 500 IU nonakoga gama, rekombinantnog koagulacijskog faktora IX, ljudskog (rDNA), što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

RIXUBIS 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1000 IU nonakoga gama, rekombinantnog koagulacijskog faktora IX, ljudskog (rDNA), što odgovara koncentraciji od 200 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

RIXUBIS 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 2000 IU nonakoga gama, rekombinantnog koagulacijskog faktora IX, ljudskog (rDNA), što odgovara koncentraciji od 400 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

RIXUBIS 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 3000 IU nonakoga gama, rekombinantnog koagulacijskog faktora IX, ljudskog (rDNA), što odgovara koncentraciji od 600 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

Jačina (IU) je određena pomoću jednofaznog testa zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka RIXUBIS je otprilike 200-390 IU/mg proteina.

Nonakog gama (rekombinantni faktor zgrušavanja IX) je jednolančani pročišćeni glikoprotein koji se sastoji od 415 aminokiselina. Proizvodi se rekombinantnom DNA tehnologijom u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 19 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak je bijele ili gotovo bijele boje. Otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (prirođeni nedostatak faktora IX). RIXUBIS je indiciran u bolesnika svih dobnih skupina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Nadzor liječenja

Tijekom trajanja liječenja, odgovarajuće određivanje razina vrijednosti faktora IX savjetuje se kao vodič za dozu koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu se razlikovati u odgovoru na faktor IX, demonstrirajući različite poluvijekove i povrate. Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premalenom ili prekomjernom težinom. Naročito u slučaju velikih kirurških zahvata nezamjenjivo je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć analize koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kako bi se osiguralo postizanje željene razine aktivnosti faktora IX u plazmi, savjetuje se pažljivo praćenje pomoću odgovarajućeg testa aktivnosti faktora IX te, u slučaju potrebe, potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagodbe doze i učestalosti ponovljenih infuzija. Pri korištenju *in vitro* jednofaznog testa zgrušavanja temeljenom na tromboplastinskom vremenu (aPTV) za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnost faktora IX u plazmi mogu znatno utjecati vrsta aPTV reagensa i referentni standard koji se koristi u testu. To je naročito važno kada se mijenjaju laboratoriji i/ili reagensi upotrijebljeni u testu.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora IX, o mjestu i opsegu krvarenja, i o kliničkom stanju bolesnika, dobi i farmakokinetičkim parametrima faktora IX, poput prirasta po jedinici doze i poluvijeka.

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su povezane s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica aktivnosti faktora IX odgovara količini faktora IX u jednom ml normalne ljudske plazme.

Odrasla populacija

Liječenje prema potrebi:

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom nalazu da 1 internacionalna jedinica faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 0,9 IU/dl (raspon od 0,5 do 1,4 IU/dl) ili 0,9% normalne aktivnosti u bolesnika od 12 godina i starijih (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebne} & = & \text{tjelesna} & \times & \text{željeni porast faktora IX} & \times & \text{recipročna vrijednost} \\ \text{jedinice} & & \text{težina} & & (\%) \text{ ili (IU/dl)} & & \text{opaženog povrata (dl/kg)} \\ & & \text{(kg)} & & & & \end{array}$$

Za prirast po jedinici doze od 0,9 IU/dl na IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebne} & = & \text{tjelesna} & \times & \text{željeni porast faktora IX} & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{jedinice} & & \text{težina} & & (\%) \text{ ili (IU/dl)} & & \\ & & \text{(kg)} & & & & \end{array}$$

Količina koja će se primjenjivati i učestalost primjene uvijek moraju biti usmjerene na kliničku učinkovitost u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora IX ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i operaciji:

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u> Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma Krvarenja opasna po život.	20 – 40 30 – 60 60 – 100	Ponoviti svaka 24 sata. Najmanje 1 dan sve dok epizoda krvarenja, na koju upućuje bol, ne prestane ili se ne postigne cijeljenje. Ponoviti infuziju svaka 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti. Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
<u>Kirurški zahvat</u> Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, dok se ne postigne cijeljenje.
<u>Veliki kirurški zahvat</u>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a zatim nastaviti terapiju još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora IX održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Pažljivo praćenje nadomjesne terapije posebno je važno u slučajevima velikih kirurških zahvata ili krvarenja opasnog po život.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom B uobičajene su doze 40 do 60 IU faktora IX po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 3 do 4 dana za bolesnike u dobi od 12 godina i starije. U nekim slučajevima, ovisno o farmakokinetici, dobi, fenotipu krvarenja i fizičkoj aktivnosti pojedinog bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci između doza ili veće doze.

Kontinuirana infuzija

Ne primjenjujte RIXUBIS kontinuiranom infuzijom.

Pedijatrijska populacija

Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina:
doziranje je jednako u odraslih osoba i pedijatrijske populacije u dobi od 12 do 17 godina.

Bolesnici mlađi od 12 godina:

liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom nalazu da 1 internacionalna jedinica faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 0,7 IU/dl (raspon od 0,31 do 1,0 IU/dl) ili 0,7% normalne aktivnosti u bolesnika mlađih od 12 godina starosti (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Bolesnici mlađi od 12 godina

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili (IU/dl))} \times \text{recipročna vrijednost opaženog povrata (dl/kg)}$$

Za prirast po jedinici doze od 0,7 IU/dl na IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili (IU/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Ista tablica kao za odrasle osobe može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i operaciji (vidjeti gore).

Profilaksa

Preporučeni raspon doza za pedijatrijske bolesnike mlađe od 12 godina je 40 do 80 IU/kg u razmacima od 3 do 4 dana. U nekim slučajevima, ovisno o farmakokinetici, dobi, fenotipu krvarenja i fizičkoj aktivnosti pojedinog bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci između doza ili veće doze.

Način primjene

Intravenska primjena.

U slučaju samostalne primjene ili primjene od strane njegovatelja potrebna je odgovarajuća obuka.

RIXUBIS je potrebno primjenjivati brzinom koja osigurava udobnost bolesnika, do najviše 10 ml/min.

Nakon rekonstitucije otopina je bistra, bezbojna, bez stranih čestica i ima pH od 6,8 do 7,2.

Osmolalnost je veća od 240 m osmol/kg.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Uz ovaj lijek moraju se koristiti samo plastične luer-lock štrcaljke.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznate alergijske reakcije na proteine hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na RIXUBIS. Lijek sadrži tragove proteina hrčka. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima ili njihovim njegovateljima potrebno je savjetovati da odmah prestanu uzimati lijek i obrate se svome liječniku. Bolesnici moraju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju.

Rizik je najveći tijekom ranih faza početnog izlaganja koncentratu faktora IX u prethodno neliječenih bolesnika, osobito u bolesnika s visokorizičnim genskim mutacijama. Postoje izvješća u literaturi koja pokazuju povezanost između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija, osobito u bolesnika s visokorizičnim genskim mutacijama. Stoga je kod bolesnika koji imaju alergijske reakcije potrebno provjeriti prisutnost inhibitora.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor IX, ljudski (rDNA), potrebno je kod bolesnika nadzirati razvoj neutralizirajućih protutijela (inhibitora) koje bi trebalo izraziti u Bethesda jedinicama (BU) pomoću odgovarajućega biološkog testiranja.

Postoje izvješća u literaturi koja pokazuju korelaciju između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga je kod bolesnika koji imaju alergijske reakcije potrebno provjeriti prisutnost inhibitora. Potrebno je napomenuti da bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu biti pod povećanim rizikom od anafilaksije kod kasnijeg izlaganja faktoru IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija s koncentratima faktora IX, početnu primjenu faktora IX potrebno je, sukladno procjeni nadležnog liječnika, provoditi pod liječničkim nadzorom, na mjestu gdje bi mogla biti pružena odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijskih reakcija.

Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom je prijavljen nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX.

Tromboembolija

Prilikom primjene ovoga lijeka u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon operacije, novorođenčadi, ili bolesnika kod kojih postoji rizik od pojave trombotskih komplikacija ili diseminirane intravaskularne koagulacije, zbog potencijalnog rizika od trombotskih komplikacija potrebno je uvesti klinički nadzor ranih znakova trombotske i potrošne koagulopatije uz odgovarajuće biološko testiranje. U svakoj od tih situacija potrebno je odvagnuti korist od liječenja lijekom RIXUBIS i rizik od tih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika nadomjesna terapija u kojoj se koristi FIX može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije vezane za kateter

Ako je potreban centralni venski kateter, potrebno je uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu uvođenja katetera.

Razmatranja povezana s pomoćnom tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Ovisno o tjelesnoj težini i doziranju lijeka RIXUBIS, bolesnici mogu primiti više od jedne bočice lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako je bolesnik na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka RIXUBIS ne uključuju ispitanike u dobi od 65 i više godina. Nije poznato reagiraju li oni drugačije od mlađih ispitanika. Kao i za sve bolesnike, odabir doze za starijeg bolesnika mora biti individualiziran.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle osobe i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova koji sadrže koagulacijski faktor IX, ljudski (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni faktora IX u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Nisu provedena reproduktivna ispitivanja faktora IX na životinjama.

Faktor IX se u trudnoći i tijekom dojenja smije primjenjivati samo ako za to postoji jasna indikacija.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se faktor IX/metaboliti u majčino mlijeko.

Plodnost

Nema informacija o učinku faktora IX na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

RIXUBIS ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Rijetko su opaženi preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, peckanje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, osip, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje i piskanje u plućima) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim slučajevima te su reakcije napredovale do teške anafilaksije i dogodile se u bliskom vremenskom odnosu s razvojem inhibitora faktora IX (vidjeti također 4.4).

Nefrotski sindrom je prijavljen nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i povijesti alergijskih reakcija.

Vrlo je rijetko opažen razvoj protutijela na proteine hrčka uz povezane reakcije preosjetljivosti.

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor IX. Ako se pojave takvi inhibitori, to će se stanje očitovati kao nedostatan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije.

Postoji potencijalni rizik od tromboembolijskih epizoda nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX, uz povećan rizik uz pripravke niske čistoće. Korištenje lijekova koji zadrže faktor IX niske čistoće povezano je s pojavama infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Korištenje faktora IX visoke čistoće rijetko se povezuje s takvim nuspojavama.

Tablični popis nuspojava

Klinička ispitivanja s lijekom RIXUBIS uključila su 99 ispitanika s najmanje jednim izlaganjem lijeku RIXUBIS uz prijavu ukupno 5 nuspojava. Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i spontanih izvješća		
MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave	Učestalost po bolesniku
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ^{a)}	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u udovima	često

a) Nuspojava objašnjena u dijelu u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije alergijskog tipa očitovale su se kao dispneja, svrbež, generalizirana urtikarija i osip.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba. Međutim, podaci o prethodno neliječnim bolesnicima nisu dostupni, jer su samo prethodno liječeni bolesnici bili uključeni u klinička ispitivanja; stoga istraživanje imunogenosti o razvoju inhibitora nije provedeno kod te rizične populacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci doza većih od preporučenih doza lijeka RIXUBIS nisu opisani.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi IX. ATK oznaka: B02BD04.

Mehanizam djelovanja

RIXUBIS sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog gama). Faktor IX je jednolančani glikoprotein s molekularnom masom od otprilike 68 000 daltona. Radi se o koagulacijskom faktoru ovisnom o vitaminu K koji se sintetizira u jetri. Faktor IX se aktivira faktorom XIa u unutarnjem putu koagulacije i faktorom VII/kompleksom tkivnog faktora u vanjskom putu. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin te se stvara ugrušak.

Farmakodinamički učinci

Hemofilija B spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjenih razina faktora IX te dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutarnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora IX u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa i kontrola krvarenja u prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih

Djelotvornost lijeka RIXUBIS procijenjena je u otvorenom, nekontroliranom dijelu kombiniranog ispitivanja faze 1/3, u kojem je ukupno 73 muških, prethodno liječenih bolesnika u dobi između 12 i 59 godina starosti dobilo RIXUBIS bilo za profilaksu i/ili za liječenje epizoda krvarenja temeljem iskazane potrebe. Svi su ispitanici imali tešku (razina faktora IX <1%) ili umjereno tešku (razina faktora IX ≤2%) hemofiliju B. Pedeset i devet prethodno liječenih bolesnika primilo je lijek RIXUBIS za profilaksu. Pedeset i šest od tih prethodno liječenih bolesnika koji su primali lijek RIXUBIS najmanje 3 mjeseca bili su uključeni u procjenu djelotvornosti za profilaksu. Dodatnih 14 prethodno liječenih bolesnika dobilo je lijek RIXUBIS samo za liječenje epizoda krvarenja. Ispitanici u kohorti koja se liječila prema potrebi morali su imati barem 12 zabilježenih epizoda krvarenja koje zahtijevaju liječenje unutar 12 mjeseci prije uključivanja. Srednja vrijednost trajanja liječenja u kohorti koja se liječila prema potrebi bila je 3,5±1,00 mjeseci (medijan 3,4, u rasponu od 1,2 do 5,1 mjeseci), srednja ukupna godišnja stopa krvarenja bila je 33,9±17,37 uz medijan 27,0, u rasponu od 12,9 do 73,1.

Medijan godišnje stope krvarenja s profilaksom uz RIXUBIS za sva krvarenja iznosio je 2,0, za spontana krvarenja 0,0, a za krvarenja zglobova 0,0. 24 ispitanika (42,9%) nije imalo krvarenja.

Ukupno 249 epizoda krvarenja liječeno je lijekom RIXUBIS, od kojih su 197 bila krvarenja zglobova, a 52 krvarenja nije bilo u zglobovima (meko tkivo, mišić, tjelesna šupljina, intrakranijalno i drugo). Od ukupno 249 epizoda krvarenja, 163 bila su umjerena; 71 manja, a 15 velika. Liječenje je bilo individualizirano na temelju težine, uzroka i mjesta krvarenja. Od 249 epizoda krvarenja, većina (211; 84,7%) je liječena 1-2 infuzijama. Hemostatska djelotvornost pri zaustavljanju krvarenja ocijenjena je izvrsno ili dobro u 96% svih liječenih epizoda krvarenja.

Profilaksa i kontrola krvarenja u prethodno liječenih bolesnika mlađih od 12 godina:

Djelotvornost lijeka RIXUBIS procijenjena je u kombiniranom ispitivanju faze 2/3, u kojoj je ukupno 23 muških prethodno liječenih bolesnika u dobi između 1,8 i 11,8 godina (medijan dobi 7,10 godina) uz 11 bolesnika < 6 godina, primilo RIXUBIS za profilaksu i kontrolu epizoda krvarenja. Svi ispitanici imali su tešku (razina faktora IX <1%) ili umjereno tešku (razina faktora IX ≤2%) hemofiliju B. Sva 23 ispitanika primila su profilaktičko liječenje lijekom RIXUBIS najmanje 3 mjeseca i bila su uključena u procjenu djelotvornosti za profilaksu.

Medijan godišnje stope krvarenja bio je 2,0, za spontana krvarenja 0,0, a za krvarenja zglobova 0,0. Devet ispitanika (39,1%) nije imalo krvarenja.

Ukupno 26 epizoda krvarenja liječeno je lijekom RIXUBIS, od kojih su 23 bila krvarenja uzrokovana ozljedom, 2 spontana i 1 nepoznatog podrijetla. 19 krvarenja nije bilo u zglobovima (meko tkivo, mišić, tjelesna šupljina, intrakranijalno i drugo), a 7 je bilo krvarenje zglobova, od kojih je 1 bilo krvarenje u ciljni zglob. Od 26 epizoda krvarenja, 15 su bila manja, 9 umjerena, a 2 velika. Liječenje je bilo individualizirano na temelju težine, uzroka i mjesta krvarenja. Većina (23; 88,5%) liječeno je 1-2 infuzijama. Hemostatska djelotvornost pri zaustavljanju krvarenja ocijenjena je izvrsno ili dobro u 96,2% svih liječenih epizoda krvarenja.

Perioperativno zbrinjavanje:

Sigurnost i djelotvornost u perioperativnom okruženju procijenjene su u prospektivnom, otvorenom, nekontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 na muškim prethodno liječenim bolesnicima s teškom ili umjereno teškom hemofilijom B koji uzimaju RIXUBIS. Analiza djelotvornosti prema planu ispitivanja uključuje 37 kirurških zahvata izvedenih na 27 bolesnika u dobi od 17 do 57 godina starosti koji su podvrgnuti velikim ili manjim kirurškim, zubarskim ili drugim kirurškim invazivnim postupcima. Dvadeset postupaka bilo je veliko, uključujući 13 ortopedskih i 3 dentalna zahvata. Sedamnaest postupaka, uključujući 10 vađenja zuba, smatrali su se manjima. Bolesnici koji su se podvrgavali velikim kirurškim zahvatima morali su proći kroz farmakokinetičku (FK) procjenu. Svim bolesnicima doza je određena na temelju njihova najnovijeg individualnog prirasta po jedinici doze. Preporučena je početna udarna doza lijeka RIXUBIS kako bi se osiguralo da se tijekom zahvata

održavaju razine aktivnosti faktora IX od 80-100% za velike kirurške zahvate i 30-60% za manje kirurške zahvate. Lijek RIXUBIS primijenjen je bolusnom infuzijom.

Tijekom trajanja ispitivanja održavana je hemostaza.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RIXUBIS na prethodno neliječenim bolesnicima u liječenju i profilaksi krvarenja u hemofiliji B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Prethodno liječeni bolesnici u dobi od 12 godina i stariji:

Randomizirano, slijepo, kontrolirano, ukriženo, farmakokinetičko ispitivanje lijeka RIXUBIS i usporednog lijeka provedeno je na muškim ispitanicima koji ne krvare (≥ 15 godina starosti) kao dio kombiniranog pivotalnog ispitivanja faze 1/3. Ispitanici su primali jedan ili drugi lijek preko jednokratne intravenske infuzije. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) i medijan doze lijeka RIXUBIS u obavljenoj analizi prema planu ispitivanja ($n=25$) iznosile su $74,69 \pm 2,37$, odnosno $74,25$ IU/kg, uz raspon od $71,27$ do $79,38$ IU/kg. Farmakokinetički parametri su izračunati iz mjerenja aktivnosti faktora IX u krvnim uzorcima uzetima i do 72 sata nakon svake infuzije.

Farmakokinetička procjena ponovljena je za lijek RIXUBIS u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju s lijekom RIXUBIS na muškim ispitanicima koji su sudjelovali u početnom farmakokinetičkom, ukriženom ispitivanju i koji su primili profilaksu s lijekom RIXUBIS tijekom 26 ± 1 tjedna (srednja vrijednost $\pm$ SD) i prikupili barem 30 dana izloženosti lijeku RIXUBIS. Raspon doza lijeka RIXUBIS u ponovljenom farmakokinetičkom ispitivanju bio je $64,48$ do $79,18$ IU/kg ($n=23$).

Farmakokinetički parametri za ispitanike koji se mogu procijeniti (analiza prema planu ispitivanja) navedeni su u donjoj tablici.

Parametar	RIXUBIS Početno ukriženo ispitivanje (N=25)	RIXUBIS Ponovljena procjena (N=23)
AUC _{0-72h} (IU.h/dl) ^a Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ (696,07-1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ (753,85-1626,81)
Inkrementalni oporavak pri C _{maks} (IU/dl:IU/kg) ^b Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Poluvijek (h) Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C _{maks} (IU/dl) Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)
Srednje vrijeme zadržavanja (h) Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ (22,25-47,78)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Srednja vrijednost $\pm$ SD Medijan (raspon)	$2,02 \pm 0,77$ $1,72$ (1,10-3,94)	$1,79 \pm 0,45$ $1,74$ (1,12-2,72)

Parametar	RIXUBIS Početno ukriženo ispitivanje (N=25)	RIXUBIS Ponovljena procjena (N=23)
Klirens (dl/(kg.h))	0,0644±0,0133	0,0602±0,0146
Srednja vrijednost±SD	0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0576 (0,0413-0,0945)
Medijan (raspon)		

^a Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme u razdoblju od 0 do 72 sata nakon infuzije.

^b Izračunat kao (C_{maks} faktora IX na početku) podijeljen s dozom u IU/kg, gdje je C_{maks} maksimalno mjerenje vrijednosti faktora IX nakon infuzije.

^c Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže

Inkrementalni oporavak 30 minuta nakon infuzije određen je za sve ispitanike u kombiniranom ispitivanju faze 1/3 1. dana izloženosti, pri njihovim posjetima u 5., 13. i 26. tjednu, te u vrijeme završetka ili prekida ispitivanja, ako se ono nije poklopilo s posjetom u 26. tjednu. Podaci dokazuju da je prirast po jedinici doze dosljedan tijekom vremena (vidjeti donju tablicu).

	1. dan izloženosti (N=73)	5. tjedan (N=71)	13. tjedan (N=68)	26. tjedan (N=55)	Pri završetku / prekidu ispitivanja ^b (N=23)
Inkrementalni oporavak 30 min nakon infuzije (IU/dl: IU/kg) ^a	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)
Srednja vrijednost±SD					
Medijan (raspon)					

^a Izračunat kao ($C_{30\ min}$ faktora IX na početku) podijeljen s dozom u IU/kg, gdje je $C_{30\ min}$ mjerenje vrijednosti faktora IX 30 minuta nakon infuzije.

^b Ako se ne poklapa s posjetom u 26. tjednu.

Pedijatrijska populacija (prethodno liječeni bolesnici mlađi od 12 godina)

Sva 23 muška ispitanika prošla su početnu farmakokinetičku procjenu lijeka RIXUBIS u stanju bez krvarenja kao dio kombiniranog pedijatrijskog ispitivanja faze 2/3. Ispitanici su randomizirani u jednu od dvije sekvence uzorkovanja krvi kako bi se smanjio teret čestog vađenja krvi pojedinim ispitanicima. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) i medijan doze lijeka RIXUBIS u obavljenoj cjelovitoj analizi ($n=23$) iznosili su $75,50 \pm 3,016$ odnosno $75,25$ IU/kg, uz raspon od 70,0 do 83,6 IU/kg. Farmakokinetički parametri su izračunati iz mjerenja aktivnosti faktora IX u krvnim uzorcima uzetim i do 72 sata nakon infuzije.

Farmakokinetički parametri za sve ispitanike (obavljena cjelovita analiza) navedeni su u donjoj tablici.

Parametar	< 6 godina (N=11)	6 - < 12 godina (N=12)	Svi (N=23)
AUC_{inf} (IU.h/dl) ^a	$723,7 \pm 119,00$	$886,0 \pm 133,66$	$808,4 \pm 149,14$
Srednja vrijednost±SD	717,2 (488-947)	863,7 (730-1138)	802,9 (488-1138)
Medijan (raspon)			
Poluvijek (h)	$27,67 \pm 2,66$	$23,15 \pm 1,58$	$25,31 \pm 3,13$
Srednja vrijednost±SD	27,28 (24,0-32,2)	22,65 (21,8-27,4)	24,48 (21,8-32,2)
Medijan (raspon)			
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	$30,62 \pm 3,27$	$25,31 \pm 1,83$	$27,85 \pm 3,73$
Srednja vrijednost±SD	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
Medijan (raspon)			

Parametar	< 6 godina (N=11)	6 - < 12 godina (N=12)	Svi (N=23)
V _{ss} ^b (dl/kg) Srednja vrijednost±SD Medijan (raspon)	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)
Klirens (dl/(kg.h)) Srednja vrijednost±SD Medijan (raspon)	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 Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme u razdoblju od 0 do beskonačnosti.

^b Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže

Inkrementalni oporavak 30 minuta nakon infuzije određen je za sve ispitanike u kombiniranom ispitivanju faze 2/3 pri početnoj farmakokinetičkoj procjeni (1. dan izloženosti), pri posjetima u 5., 13. i 26. tjednu, te u vrijeme završetka ili prekida ispitivanja, ako se ono nije poklopilo s posjetom u 26. tjednu. Podaci dokazuju da je prirast po jedinici doze dosljedan tijekom vremena u svim pedijatrijskim dobnim skupinama. Vidjeti donje tablice.

Inkrementalni oporavak za RIXUBIS 30 minuta nakon infuzije, obje pedijatrijske dobne skupine:

Inkrementalni oporavak 30 min nakon infuzije	FK (1. dan izloženosti) Svi (N=22)	5. tjedan Svi (N=23)	13. tjedan Svi (N=21)	26. tjedan Svi (N=21)
(IU/dl: IU/kg) ^a Srednja vrijednost±SD Medijan (raspon)	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 Izračunat kao (C_{30 min} faktora IX na početku) podijeljen s dozom u IU/kg, gdje je C_{30 min} mjerenje vrijednosti faktora IX 30 minuta nakon infuzije.

Inkrementalni oporavak za RIXUBIS 30 minuta nakon infuzije, pedijatrijski bolesnici < 6 godina:

Inkrementalni oporavak 30 min nakon infuzije	FK (1. dan izloženosti) Svi (N=10)	5. tjedan Svi (N=11)	13. tjedan Svi (N=10)	26. tjedan Svi (N=10)
(IU/dl: IU/kg) ^a Srednja vrijednost±SD Medijan (raspon)	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 Izračunat kao (C_{30 min} faktora IX na početku) podijeljen s dozom u IU/kg, gdje je C_{30 min} mjerenje vrijednosti faktora IX 30 minuta nakon infuzije.

Inkrementalni oporavak za RIXUBIS 30 minuta nakon infuzije, pedijatrijski bolesnici 6 do < 12 godina:

Inkrementalni oporavak 30 min nakon infuzije	FK (1. dan izloženosti) Svi (N=12)	5. tjedan Svi (N=12)	13. tjedan Svi (N=11)	26. tjedan Svi (N=11)
(IU/dl: IU/kg) ^a Srednja vrijednost±SD Medijan (raspon)	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 Izračunat kao (C_{30 min} faktora IX na početku) podijeljen s dozom u IU/kg, gdje je C_{30 min} mjerenje vrijednosti faktora IX 30 minuta nakon infuzije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

RIXUBIS nije bio trombogen pri dozi od 750 IU/kg u modelu staze u kunića (Wesslerov test). RIXUBIS nije uzrokovao nikakve kliničke, respiratorne ili kardiovaskularne učinke do 450 IU/kg u makaki majmuna.

Nisu provedena nikakva istraživanja kancerogenosti, oštećenja plodnosti i fetalnog razvoja.

RIXUBIS se dobro podnosio u jednoj dozi i u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na miševima, štakorima i makaki majmunima do doza od 7500 IU/kg (jedna doza) i 750 IU/kg (ponovljena primjena).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza

manitol

natrijev klorid

kalcijev klorid

L-histidin

polisorbat 80

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Uz ovaj lijek moraju se koristiti samo plastične luer-lock štrcaljke. Pogrešno doziranje može se dogoditi kao posljedica adsorpcije koagulacijskog faktora, ljudskog IX, na unutarnju površinu neke opreme za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom korištenja zabilježena je u trajanju od 3 sata pri temperaturi ne višoj od 30 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika. Ne odlagati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu

Jedno pakiranje sadrži bočicu s praškom (staklo tipa I) s čepom (butilna guma) i "flip-off" zatvaračem, bočicu koja sadrži 5 ml otapala (staklo tipa I) s čepom (klorbutilna guma ili brombutilna guma) i "flip-off" zatvaračem te uređaj za rekonstituciju bez igle (BAXJECT II).

Veličina pakiranja: 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

RIXUBIS se primjenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška s priloženim otapalom.

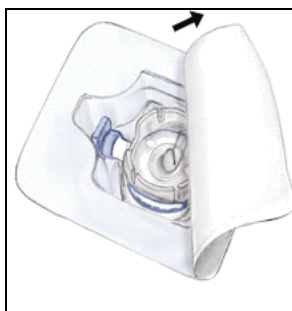
- Za rekonstituciju se smije koristiti samo otapalo i uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II) koji su priloženi u pakiranju.
- Za primjenu je potrebna uporaba luer-lock štrcaljke.
- Ne koristiti ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju znakove dotrajalosti.

Rekonstitucija

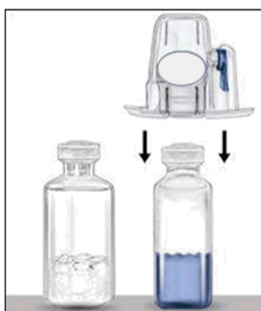
Koristiti aseptičku tehniku.

1. Ako se lijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice RIXUBIS praška i otapala iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 30 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Uklonite zatvarače s bočica s praškom i otapalom.
4. Očistite čepove alkoholnim tpuferima. Stavite bočice na čistu ravnu površinu.
5. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II tako da uklonite papirnati pokrov ne dirajući unutrašnjost (Sl. a). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
6. Okrenite pakiranje naopako i uvedite prozirni plastični šiljak kroz čep otapala. Primite pakiranje za rub i skinite pakiranje s uređaja BAXJECT II (Sl. b). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
7. S uređajem BAXJECT II pričvršćenom na bočicu s otapalom, okrenite sustav tako da bočica s otapalom bude na vrhu uređaja. Uvedite bijeli plastični šiljak kroz čep lijeka RIXUBIS. Vakuum će uvući otapalo u bočicu s lijekom RIXUBIS (Sl. c).
8. Nježno protresite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Lijek se brzo otapa (unutar 2 minute). Budite sigurni da je RIXUBIS u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Rekonstituirane lijekove potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako biste provjerili sadrže li bilo kakve strane čestice ili je došlo do promjene boje. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

Sl. a



Sl. b



Sl. c



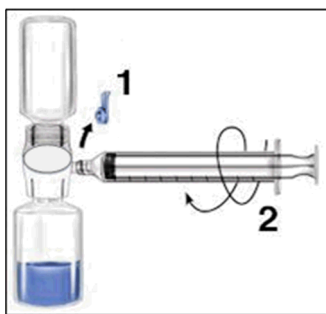
Nemojte odlagati pripravak u hladnjak nakon rekonstitucije.
Koristite odmah.

Primjena

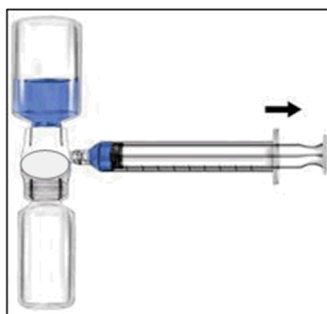
Koristiti aseptičnu tehniku.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II. **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II (Sl. d).
2. Preokrenite sustav (bočica s rekonstituiranom otopinom mora biti na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip (Sl. e).
3. Odspojite štrcaljku.
4. Pričvrstite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopina se mora primijeniti polako, brzinom koja je ugodna bolesniku, ne brže od 10 ml po minuti.

Sl. d



Sl. e



Kad god je to moguće, zabilježite naziv i broj serije lijeka pri svakoj uporabi lijeka RIXUBIS (na primjer u Vašem dnevniku) kako biste pratili primijenjene lijekove i serije lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. studenog 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

RIXUBIS 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog gama (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU nonakoga gama, približno 50 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Otapalo: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 BAXJECT II uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Koristite odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/970/001

13. BROJ SERIJE

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIXUBIS 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI ZA PRAŠAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

RIXUBIS 250 IU prašak za injekciju
nonakog gama
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA OTAPALO
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

RIXUBIS 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog gama (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU nonakoga gama, približno 100 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Otapalo: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 BAXJECT II uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Koristite odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/970/002

13. BROJ SERIJE

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIXUBIS 500

19. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

20. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA PRAŠAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

RIXUBIS 500 IU prašak za injekciju
nonakog gama
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

500 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA OTAPALO
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

RIXUBIS 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog gama (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU nonakoga gama, približno 200 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Otapalo: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 BAXJECT II uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Koristite odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/970/003

13. BROJ SERIJE

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIXUBIS 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA PRAŠAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

RIXUBIS 1000 IU prašak za injekciju
nonakog gama
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA OTAPALO
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

RIXUBIS 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog gama (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 2000 IU nonakoga gama, približno 400 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Otapalo: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 BAXJECT II uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Koristite odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/970/004

13. BROJ SERIJE

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIXUBIS 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA PRAŠAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

RIXUBIS 2000 IU prašak za injekciju
nonakog gama
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA OTAPALO
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

RIXUBIS 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog gama (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor IX)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 3000 IU nonakoga gama, približno 600 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Otapalo: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 BAXJECT II uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu, samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Koristite odmah.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/970/005

13. BROJ SERIJE

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIXUBIS 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA PRAŠAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

RIXUBIS 3000 IU prašak za injekciju
nonakog gama
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI ZA OTAPALO
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

RIXUBIS 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
RIXUBIS 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog gama (rekombinantni ljudski faktor zgrušavanja IX)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RIXUBIS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati RIXUBIS
3. Kako primjenjivati RIXUBIS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RIXUBIS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RIXUBIS i za što se koristi

RIXUBIS sadrži djelatnu tvar nonakog gama i lijek je s faktorom zgrušavanja (koagulacije) IX. Faktor IX normalni je sastojak ljudske krvi nužan za učinkovito zgrušavanje krvi. RIXUBIS se koristi kod bolesnika s hemofilijom B (Christmasovom bolesti, nasljednim poremećajem krvarenja uzrokovanim manjkom faktora IX). Djeluje tako da zamjenjuje faktor IX koji nedostaje kako bi omogućio zgrušavanje krvi bolesnika.

RIXUBIS se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja kod bolesnika s hemofilijom B u svim dobnim skupinama.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati RIXUBIS

Nemojte primjenjivati RIXUBIS

- ako ste alergični na nonakog gamu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelančevine hrčka

Upozorenja i mjere opreza

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na RIXUBIS. Prekinite svoju infuziju i odmah se javite liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć ako se pojave rani znakovi preosjetljivosti/alergijskih reakcija kao što su koprivnjača, osip, stezanje u prsištu, piskanje u plućima, sniženi krvni tlak ili anafilaksija (teška alergijska reakcija koja može uzrokovati poteškoće pri gutanju i/ili disanju, crveno ili otečeno lice i/ili ruke). Vaš liječnik će Vas možda trebati odmah liječiti zbog ovih reakcija. Vaš liječnik će možda napraviti i krvne pretrage kako bi provjerio jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju aktivnost (inhibitore) Vašeg lijeka, jer se inhibitori mogu razviti zajedno

s alergijama. Bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu biti pod povećanim rizikom od anafilaksije tijekom budućeg liječenja faktorom IX.

Odmah se obratite svom liječniku ako se Vaše krvarenje ne zaustavi kako je očekivano ili ako primijetite značajan porast Vašeg korištenja lijeka RIXUBIS kako biste kontrolirali krvarenje. Vaš liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju aktivnost (inhibitore) lijeka RIXUBIS. Rizik od razvoja inhibitora je najviši u bolesnika koji nisu liječeni nadomjesnim lijekom za faktor IX prije ili u ranim fazama liječenja, odnosno kod male djece.

Proizvodnjom faktora IX u tijelu upravlja gen za faktor IX. Za bolesnike koji imaju specifične mutacije svoga gena za faktor IX, kao što su veća delecija (brisanje), vjerojatnije je da će imati inhibitore faktora IX i alergijsku reakciju u ranom razdoblju s bilo kojim koncentratom faktora IX. Stoga će Vaš liječnik pomnije pratiti pokazujete li znakove alergijske reakcije ako je poznato da imate takvu mutaciju.

Ako imate bolest jetre ili srčanu bolest ili ako ste nedavno imali veliki kirurški zahvat, molimo Vas da obavijestite svog liječnika, jer postoji povećani rizik od komplikacija zgrušavanja krvi (koagulacije).

Bubrežni poremećaji (nephrotski sindrom) prijavljeni su nakon visokih doza faktora IX u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i povijesti alergijskih reakcija.

Kad god je to moguće, molimo Vas da zabilježite naziv i broj serije lijeka pri svakoj uporabi lijeka RIXUBIS (na primjer u Vašem dnevniku) kako biste pratili primijenjene lijekove i serije lijeka.

Drugi lijekovi i RIXUBIS

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Nisu poznate interakcije lijeka RIXUBIS s drugim lijekovima.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Hemofilija B se vrlo rijetko pojavljuje u žena.

Upravljanje vozilima i strojevima

RIXUBIS ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

RIXUBIS sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i dozi lijeka RIXUBIS, možete primiti više od jedne bočice lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati RIXUBIS

Liječenje lijekom RIXUBIS započet će liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom B.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Vaš liječnik će odlučiti koju dozu lijeka RIXUBIS ćete primiti. Ova doza i trajanje ovisit će o težini nedostatka faktora IX, o mjestu i opsegu krvarenja, i o Vašem kliničkom stanju, dobi i o tome kako brzo Vaše tijelo iskorištava faktor IX što će se morati redovito provjeravati.

RIXUBIS se primjenjuje infuzijom u venu (i.v.) nakon što liječnik ili sestra pripreme prašak s priloženim otapalom. Vi ili netko drugi također možete primijeniti RIXUBIS kao injekciju, ali tek nakon što ste prošli adekvatnu obuku.

Priprema i primjena

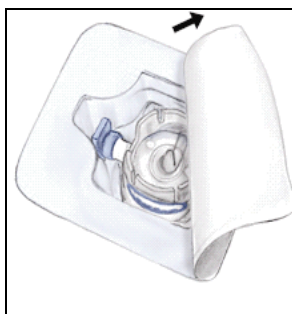
- Za pripremu koristiti samo otapalo i uređaj za pripremu (BAXJECT II) koji su priloženi u pakiranju.
- Za primjenu je potrebna uporaba luer-lock štrcaljke.
- Ne koristiti ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju znakove dotrajalosti.

Priprema

Koristiti aseptičku tehniku.

1. Ako se lijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice RIXUBIS praška i otapala iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 30 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Uklonite zatvarače s bočica s praškom i otapalom.
4. Očistite čepove alkoholnim tupferima. Stavite bočice na čistu ravnu površinu.
5. Otvorite pakiranje uređaj BAXJECT II tako da uklonite papirnatu pokrov ne dirajući unutrašnjost (Sl. a). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
6. Okrenite pakiranje naopako i uvedite prozirni plastični šiljak kroz čep otapala. Primite pakiranje za rub i skinite pakiranje s uređaja BAXJECT II (Sl. b). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
7. S uređajem BAXJECT II pričvršćenom na bočicu s otapalom, okrenite sustav tako da bočica s otapalom bude na vrhu uređaja. Uvedite bijeli plastični šiljak kroz čep lijeka RIXUBIS. Vakuum će uvući otapalo u bočicu s lijekom RIXUBIS (Sl. c).
8. Nježno protresite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Lijek se brzo otapa (unutar 2 minute). Budite sigurni da je RIXUBIS u potpunosti otopljen, inače sva pripremljena otopina neće proći kroz filter uređaja. Pripremljene lijekove potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako biste provjerili sadrži li bilo kakve strane čestice ili je došlo do promjene boje. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Nemojte koristiti otopinu koja je mutna ili ima naslage.

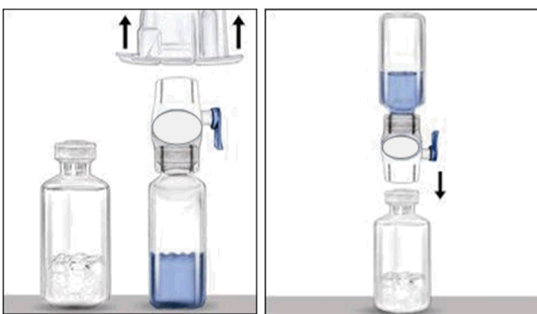
Sl. a



Sl. b



Sl. c



Nemojte odlagati pripravak u hladnjak nakon pripreme.
Koristite odmah.

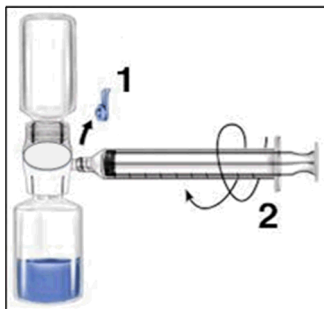
Primjena

Koristiti aseptičnu tehniku.

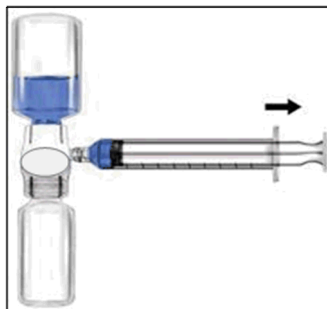
1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II. **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II (Sl. d).
2. Preokrenite sustav (bočica s pripremljenom otopinom mora biti na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip (Sl. e).
3. Odspojite štrcaljku.

4. Pričvrstite leptir iglu na štrcaljku. Ubrizgajte u venu. Otopina se mora primijeniti polako, brzinom koja je ugodna bolesniku, ne brže od 10 ml po minuti.

Sl. d



Sl. e



Kad god je to moguće, zabilježite naziv i broj serije lijeka pri svakoj uporabi lijeka RIXUBIS (na primjer u Vašem dnevniku) kako biste pratili primijenjene lijekove i serije lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ako primijenite više lijeka RIXUBIS nego što ste trebali

Uvijek primijenite RIXUBIS točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni. Ako ste injicirali više lijeka RIXUBIS nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti RIXUBIS

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite prema savjetu svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati RIXUBIS

Ne prekidajte primjenu lijeka RIXUBIS bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na RIXUBIS. Te reakcije mogu uključivati osjećaj peckanja i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, bezvoljnost, nemir, trnce, koprivnjaču, svrbež i osip, sniženi krvni tlak, ubrzan puls, stezanje u prsištu, piskanje u plućima, oticanje grla, anafilaksiju (tešku alergijsku reakciju), glavobolju, mučninu i povraćanje. Ako se pojave takvi znakovi odmah se javite svom liječniku. Vaš liječnik će Vas možda trebati odmah liječiti zbog ovih reakcija (vidjeti dio 2 "Upozorenja i mjere opreza").

Sljedeće su nuspojave zabilježene uz RIXUBIS.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 od 10 bolesnika)

- promjena osjeta okusa
- bol u udovima.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije (preosjetljivost).

Problemi zbog pretjeranoga zgrušavanja krvi (tromboembolijske epizode) nisu zabilježene uz ovaj lijek, ali se mogu pojaviti s bilo kojim lijekom koji sadrži faktor IX. Oni mogu uključivati srčani udar, krvne ugruške u venama ili krvne ugruške u plućima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RIXUBIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici na bočici iza Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

Pripremljena otopina mora se odmah upotrijebiti.

Nemojte upotrijebiti RIXUBIS ako otopina nije bistra i bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RIXUBIS sadrži

- Djelatna tvar je nonakog gama (rekombinantni ljudski faktor zgrušavanja IX). Svaka bočica s praškom sadrži nominalno 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU, što odgovara koncentraciji od 50, 100, 200, 400 ili 600 IU/ml nakon pripreme s 5 ml otapala.
- Drugi sastojci praška su saharoza, manitol, natrijev klorid, kalcijev klorid, L-histidin, polisorbit 80.

Bočica otapala: 5 ml sterilizirane vode za injekcije.

Kako RIXUBIS izgleda i sadržaj pakiranja

RIXUBIS dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Pakiranje sadrži:

- jednu bočicu praška RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU u staklenoj bočici s gumenim čepom
- jednu bočicu od 5 ml sterilizirane vode za injekcije u staklenoj bočici s gumenim čepom
- jedan BAXJECT II (uređaj za pripremu bez igle)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nadzor liječenja

Tijekom trajanja liječenja, odgovarajuće određivanje razina vrijednosti faktora IX savjetuje se kao vodič za dozu koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu se razlikovati u odgovoru na faktor IX demonstrirajući različite poluvijekove i povrate. Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premalenom ili prekomjernom težinom. Naročito u slučaju velikih kirurških zahvata nezamjenjivo je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć analize koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kako bi se osiguralo postizanje željene razine aktivnosti faktora IX u plazmi, savjetuje se pažljivo praćenje pomoću odgovarajućeg testa aktivnosti faktora IX te, u slučaju potrebe, potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagodbe doze i učestalosti ponovljenih infuzija. Pri korištenju *in vitro* jednofaznog testa zgrušavanja temeljenom na tromboplastinskom vremenu (aPTV) za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnost faktora IX u plazmi mogu znatno utjecati vrsta aPTV reagensa i referentni standard koji se koristi u testu. To je naročito važno kada se mijenjaju laboratoriji i/ili reagensi upotrijebljeni u testu.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora IX, o mjestu i opsegu krvarenja, i o kliničkom stanju bolesnika, dobi i farmakokinetičkim parametrima faktora IX, poput prirasta po jedinici doze i poluvijeka.

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su povezane s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica aktivnosti IX faktora IX odgovara količini faktora IX u jednom ml normalne ljudske plazme.

Odrasla populacija

Liječenje prema potrebi:

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom nalazu da 1 internacionalna jedinica faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 0,9 IU/dl (raspon od 0,5 do 1,4 IU/dl) ili 0,9% normalne aktivnosti u bolesnika od 12 godina i starijih (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili IU/dl)} \times \text{recipročna vrijednost opaženog povrata (dl/kg)}$$

Za prirast po jedinici doze od 0,9 IU/dl na IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili IU/dl)} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Količina koja će se primjenjivati i učestalost primjene uvijek moraju biti usmjerene na kliničku učinkovitost u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora IX ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i operaciji:

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u> Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svaka 24 sata. Najmanje 1 dan sve dok epizoda krvarenja, na koju upućuje bol, ne prestane ili se ne postigne cijeljenje.
Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti infuziju svaka 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)
<u>Kirurški zahvat</u> Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, dok se ne postigne cijeljenje
<u>Veliki kirurški zahvat</u>	80 – 100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a zatim nastaviti terapiju još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora IX održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Pažljivo praćenje nadomjesne terapije posebno je važno u slučajevima velikih kirurških zahvata ili krvarenja opasnog po život.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom B uobičajene su doze 40 do 60 IU faktora IX po kilogramu tjelesne težine u razmacima od 3 do 4 dana za bolesnike u dobi od 12 godina i starije. U nekim slučajevima, ovisno o farmakokinetici, dobi, fenotipu krvarenja i fizičkoj aktivnosti pojedinog bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci između doza ili veće doze.

Kontinuirana infuzija

Ne primjenjujte RIXUBIS kontinuiranom infuzijom.

Pedijatrijska populacija

Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina:
doziranje je jednako u odraslih osoba i pedijatrijske populacije u dobi od 12 do 17 godina.

Bolesnici mlađi od 12 godina:

liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora IX temelji se na empirijskom nalazu da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora IX po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora IX u plazmi za 0,7 IU/dl (raspon od 0,31 do 1,0 IU/dl) ili 0,7% normalne aktivnosti u bolesnika mlađih od 12 godina starosti (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Bolesnici mlađi od 12 godina:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili IU/dl)} \times \text{recipročna vrijednost opaženog povrata (dl/kg)}$$

Za prirast po jedinici doze od 0,7 IU/dl na IU/kg, doza se izračunava na sljedeći način:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili IU/dl)} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Ista tablica kao za odrasle osobe može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i operaciji (vidjeti gore).

Profilaksa:

Preporučeni raspon doza za pedijatrijske bolesnike mlađe od 12 godina je 40 do 80 IU/kg u razmacima od 3 do 4 dana. U nekim slučajevima, ovisno o farmakokinetici, dobi, fenotipu krvarenja i fizičkoj aktivnosti pojedinog bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci između doza ili veće doze.