

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

RIXUBIS 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 250 NE nonakog gammát, rekombináns humán IX. véralvadási faktort (rDNS-t) tartalmaz, amely 50 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.

RIXUBIS 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 500 NE nonakog gammát, rekombináns humán IX. véralvadási faktort (rDNS-t) tartalmaz, amely 100 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.

RIXUBIS 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 1000 NE nonakog gammát, rekombináns humán IX. véralvadási faktort (rDNS-t) tartalmaz, amely 200 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.

RIXUBIS 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 2000 NE nonakog gammát, rekombináns humán IX. véralvadási faktort (rDNS-t) tartalmaz, amely 400 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.

RIXUBIS 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 3000 NE nonakog gammát, rekombináns humán IX. véralvadási faktort (rDNS-t) tartalmaz, amely 600 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.

A hatáserősséget (NE) az Európai Gyógyszerkönyv egyszakaszos véralvadási próbája segítségével határoztuk meg. A RIXUBIS specifikus aktivitása körülbelül 200–390 NE/mg fehérje.

A nonakog gamma (rekombináns IX. véralvadási faktor) egyláncú, tisztított glikoprotein, amelyben 415 aminosav van. Rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínai hörcsög ovárium sejtvonalból.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Egy injekciós üveg 19 mg nátriumot tartalmaz.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.
A por fehér / törtfehér színű. Az oldószer átlátszó és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A B típusú haemophiliás (veleszületett IX. faktor-hiányos) betegek vérzésének kezelésére és profilaxisára.

A RIXUBIS a betegek valamennyi életkori csoportjánál javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés csak olyan orvos felügyelete mellett végezhető, aki kellő tapasztalattal rendelkezik a haemophilia kezelésében.

A kezelés monitorozása

A kezelés időtartama alatt a beadandó adagra és az ismételt infúziók gyakoriságára vonatkozó iránymutatáshoz javasolt a IX. faktor-szint megfelelő meghatározása. Az egyes betegek eltérő választ adhatnak a IX. faktorra, különböző felezési időket és javulást mutatva. A testsúlyon alapuló adag módosítására lehet szükség alacsony testsúlyú vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen nagy műtéteknél elengedhetetlen a helyettesítő terápiának a véralvadás vizsgálatával történő (a plazma IX. faktor-aktivitása) precíz monitorozása.

A kívánt IX. faktor-aktivitás plazmaszintje elérésének biztosítása érdekében a megfelelő IX. faktor-aktivitási próbával történő gondos monitorozás javasolt, és szükség esetén el kell végezni az ismételt infúziók dózisának és gyakoriságának megfelelő beállítását. Ha *in vitro* thromboplastin idő (aPPT)-alapú egyszakaszos véralvadási próbát alkalmaznak a beteg vérmintájában a IX. faktor aktivitásának meghatározására, a IX. faktor aktivitási eredményeit jelentősen befolyásolhatja a próbában használt aPPT-reagens típusa és a referencia szabvány. Ez különösen akkor fontos, amikor módosul a vizsgálatban alkalmazott laboratórium és/vagy reagens.

Adagolás

A szubsztitúciós kezelés dózisa és időtartama függ a IX. faktor-hiány súlyosságától, a vérzés helyétől és mértékétől, valamint a beteg klinikai állapotától, életkorától és a IX. faktor farmakokinetikai paramétereitől, például az inkrementális normalizálódástól és a felezési időtől.

A beadott IX. faktor egységének számát nemzetközi egységben (NE) fejezzük ki, amely a IX. faktor termékek aktuális WHO-szabványához kapcsolódik. A IX. faktor plazmabeli aktivitását vagy százalékos értéként (a normál humán plazmához képest), vagy nemzetközi egységben (a plazmabeli IX. faktor nemzetközi szabványához képest) fejezzük ki.

A IX. faktor-aktivitás egy nemzetközi egysége megfelel egy ml normál humán plazmában lévő IX. faktor mennyiségének.

Felnőttek

Szükség esetén történő kezelés:

A IX. faktor szükséges dózisának kiszámítása azon a tapasztalati eredményen alapul, hogy 1 nemzetközi egység IX. faktor testsúlykilogrammonként a plazma IX. faktor-aktivitását 0,9 NE/dl-rel (tartomány: 0,5–1,4 NE/dl) vagy a normál aktivitás 0,9%-ával emeli meg 12 éves és annál idősebb betegeknél (további információt lásd 5.2 pont).

A szükséges dózist a következő képlettel határozzák meg:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Szükséges} & = & \text{testtömeg (kg)} & \times & \text{kívánt IX.} & & \times & \text{a megfigyelt} \\ \text{egységek} & & & & \text{faktor-emelkedés} & & & \text{normalizálódás reciproka} \\ & & & & \text{(\% vagy (NE/dl)} & & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

NE/kg-ként 0,9 NE/dl inkrementális normalizálódáshoz a dózis kiszámítása a következőképpen történik:

$$\text{Szükséges} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{kívánt IX. faktor-emelkedés} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

egységek (%) vagy (NE/dl)

A beadandó mennyiséget és az alkalmazás gyakoriságát mindig az egyéni eset klinikai hatásosságát figyelembe véve kell meghatározni.

A következő vérzéses események esetén a IX. faktor aktivitása nem eshet az adott plazmabeli aktivitási szint alá (a normál %-ában vagy NE/dl-ben) a megfelelő időszakban. A vérzési események és műtétek alatt a következő táblázat szolgálhat adagolási útmutatóként:

A vérzés foka/A sebészeti beavatkozás típusa	A IX. faktor szükséges szintje (%) vagy (NE/dl)	Dózisok gyakorisága (óra)/ A kezelés időtartama (nap)
<u>Haemorrhagia</u> Kezdődő haemarthrosis, izomvérzés vagy szájüregi vérzés	20 – 40	24 óránként megismétlendő. Legalább 1 napig, amíg a fájdalom alapján ítélve a vérzéses epizód meg nem szűnik, vagy a gyógyulás be nem következik.
Nagyobb kiterjedésű haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 – 60	3–4 napig vagy tovább 24 óránként kell infúziót adni, amíg a fájdalom és az akut probléma meg nem szűnik.
Életveszélyes haemorrhagia.	60 – 100	8–24 óránként kell infúziót adni, amíg a veszély meg nem szűnik.
<u>Műtét</u> Kisműtét, a foghúzást is beleértve	30 – 60	24 óránként, legalább 1 napig, amíg a gyógyulást el nem érik.
<u>Nagyműtét</u>	80 – 100 (pre- és posztoperatív)	8–24 óránként kell infúziót adni a megfelelő sebgyógyulásig, majd legalább további 7 napig folytatni a terápiát a 30–60%-os (NE/dl) IX. faktor-aktivitás fenntartása érdekében.

A nagyműtétes vagy életveszélyes vérzések esetén különösen fontos a szubsztitúciós terápia gondos megfigyelése.

Profilaxis

A súlyos B típusú haemophiliában szenvedő betegek hosszú távú vérzésprofilaxisához a szokásos adag 12 évesnél idősebb betegek esetén 40–60 NE IX. faktor testsúlykilogrammonként, 3-4 napos intervallumokban. Egyes esetekben az adott beteg farmakokinetikájától, életkorától, vérzésének fenotípusától és fizikai aktivitásától függően rövidebb dozírozási intervallumokra vagy magasabb dózisokra lehet szükség.

Folyamatos infúzió

Ne alkalmazza a RIXUBIS-t folyamatos infúzióként.

Gyermekek és serdülők

12 és 17 éves kor közötti betegek:

A felnőttek és a 12 és 17 éves kor közötti serdülők esetében megegyezik az adagolás.

12 évesnél fiatalabb betegek:

Szükség esetén történő kezelés

A IX. faktor szükséges dózisának kiszámítása azon a tapasztalati eredményen alapul, hogy 1 nemzetközi egység IX. faktor testsúlykilogrammonként a plazma IX.

faktor-aktivitását 0,7 NE/dl-rel (tartomány: 0,31–1,0 NE/dl) vagy a normál aktivitás 0,7%-ával emeli meg 12 évesnél fiatalabb betegeknél (további információt lásd 5.2 pont).

A szükséges adagolást a következő képlettel határozzák meg:

12 évesnél fiatalabb betegek

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Szükséges} & = & \text{testtömeg (kg)} & \times & \text{kívánt IX.} & \times & \text{a megfigyelt} \\ \text{egységek} & & & & \text{faktor-emelkedés} & & \text{normalizálódás reciproka} \\ & & & & \text{(\% vagy (NE/dl))} & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

NE/kg-ként 0,7 NE/dl inkrementális normalizálódáshoz a dózis kiszámítása a következőképpen történik:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Szükséges} & = & \text{testtömeg (kg)} & \times & \text{kívánt IX.} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{egységek} & & & & \text{faktor-emelkedés} & & \\ & & & & \text{(\% vagy (NE/dl))} & & \end{array}$$

A vérzési események és műtétek alatt ugyanaz a táblázat szolgálhat adagolási útmutatóként, mint a felnőtteknél (lásd fent).

Profilaxis

12 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek részére a javasolt dózistartomány 40–80 NE/kg 3–4 napos időközönként. Egyes esetekben az adott beteg farmakokinetikájától, életkorától, vérzésének fenotípusától és fizikai aktivitásától függően rövidebb dozírozási intervallumokra vagy magasabb dózisokra lehet szükség.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

Öninjekciózás vagy gondozó által történő beadás esetén megfelelő oktatás szükséges.

A RIXUBIS-t olyan sebességgel kell beadni, amely biztosítja a beteg komfortját, és ez legfeljebb 10 ml/perc lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes, pH-értéke 6,8–7,2 közötti. Az ozmolalitás 240 mOsmol/kg-nál nagyobb.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A termékhez csak műanyag, luer-záras fecskendők használhatók.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert allergiás reakció a hörcsögféhéjére.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott termék nevét és gyártási tétel számát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

A RIXUBIS kapcsán allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A termék nyomokban hörsögféherjét tartalmaz. Ha túlérzékenységi tünetek jelentkeznek, a beteg vagy gondozója azonnal hagyja abba a gyógyszer használatát, és forduljon orvoshoz. A beteget tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről (csalánkiütés, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotonia és anaphylaxia).

A kockázat a korábban nem kezelt betegeknél a IX. faktor-koncentrátum első expozíciójának korai szakaszában a legnagyobb, különösen a nagy kockázatú génmutációjú betegeknél. A szakirodalomban olvashatók beszámolók, amelyek szerint kapcsolat áll fenn a IX. faktor-inhibitor előfordulása és az allergiás reakciók között, különösen a nagy kockázatú génmutációjú betegeknél. Ezért az allergiás reakciókat tapasztaló betegeknél meg kell vizsgálni az inhibitor jelenlétét.

Sokk esetén a sokk standard orvosi kezelését kell alkalmazni.

Inhibitorok

A humán IX. véralvadási faktorról (rDNS) végzett ismételt kezelés után a betegeket monitorozni kell neutralizáló antitestek (inhibitorok) kialakulása szempontjából, amit Bethesda-egységekben (BE) kell számszerűsíteni a megfelelő biológiai vizsgálat segítségével.

A szakirodalomban olvashatók beszámolók, amelyek szerint korreláció áll fenn a IX. faktor-inhibitor előfordulása és az allergiás reakciók között. Ezért az allergiás reakciókat tapasztaló betegeknél meg kell vizsgálni az inhibitor jelenlétét. Figyelembe kell venni, hogy azok a betegek, akiknél előfordul a IX. faktor-inhibitor, újabb IX. faktor-expozíciónál az anaphylaxia nagyobb kockázatának lehetnek kitéve.

A IX. faktor-koncentrátumokhoz kapcsolódó allergiás reakciók kockázata miatt a IX. faktor első alkalmazásait a kezelőorvos döntése alapján orvosi megfigyelés alatt kell végezni, ahol az allergiás reakciók megfelelő ellátása biztosítható.

Nephrosis szindróma

B típusú haemophiliával diagnosztizált olyan betegeknél, akiknél előfordulnak IX. faktor-inhibitorok, az immuntolerancia-indukció megkísérlését követő nephrosis szindrómáról számoltak be.

Thromboembolisatio

Ha a készítményt májbetegségben szenvedő betegnek, újszülötteknek, thrombotikus jelenségek vagy DIC kockázatának kitett betegeknek, illetve posztoperatív adják be, a thrombotikus szövődmények potenciális kockázata miatt figyelni kell a thrombotikus és consumptiós coagulopathia korai jeleit, és a megfelelő biológiai tesztelést el kell végezni. Ezekben a helyzetekben a RIXUBIS-kezelés előnyeit és a szövődmények kockázatait mérlegelni kell.

Kardiovaszkuláris események

A meglévő kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel élő betegeknél a FIX-szel végzett helyettesítő terápia növelheti a kardiovaszkuláris kockázatot.

Katéterezéshez kapcsolódó szövődmények

Ha centrális vénás eszköz (CAVD) szükséges, figyelembe kell venni a CAVD-hez kapcsolódó szövődményeket, többek közt a helyi fertőzéseket, a bacteraemiát és a katéter helyén jelentkező thrombosiszt.

A segédanyagokkal kapcsolatos megfontolások

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, ezért alapvetően „nátriummentesnek” mondható. A testsúlytól és a RIXUBIS adagolástól függően azonban a betegek a egynél több injekciós üvegnyit is kaphatnak. Ezt figyelembe kell venni az ellenőrzött nátrium tartalmú étrendet követő betegeknél.

Idősek

A RIXUBIS klinikai vizsgálataiban nem szerepeltek 65 éves és idősebb betegek. Nem ismert, hogy máshogy reagálnak-e, mint a fiatalabb betegek. Mint a többi betegnél, a dózis kiválasztását az idős betegeknél is egyénileg kell végezni.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és a gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem számoltak be a humán IX. véralvadási faktor (rDNS) termékek és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásról.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A IX. faktor terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A IX. faktorra vonatkozó reprodukciós kísérleteket nem végeztek állatokon. A terhesség és szoptatás ideje alatt a IX. faktor csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen javallott.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a IX. faktor/metabolitjai kiválasztódnak-e a human anyatejbe.

Termékenység

A IX. faktor termékenységre gyakorolt hatásáról nincs információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RIXUBIS nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ritka esetekben túlérzékenységi vagy allergiás reakciók léphetnek fel (ezek a következők lehetnek: angiooedema, égő és csípő érzés az infúzió helyén, hidegrázás, kipirulás, generalizált urticaria, fejfájás, csalánkiütés, hypotonia, letargia, hányinger, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorítás, bizsergés, hányás, sípoló légzés), és egyes esetekben súlyos anaphylaxiává progrediálhatnak (beleértve a sokkot). Egyes esetekben ezek a reakciók súlyos anaphylaxiává progrediáltak, ami a IX. faktor-inhibitorok kialakulásával szoros időbeli összefüggést mutatott (lásd 4.4 pont).

B típusú haemophiliával diagnosztizált olyan betegeknél, akiknél előfordulnak IX. faktor-inhibitorok és korábbi allergiás reakciók, az immuntolerancia-indukció megkísérlését követő nephrosis szindrómáról számoltak be.

Nagyon ritkán megfigyelték antitestek kialakulását a hőcsögfehérjével szemben, ehhez kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

A B típusú haemophiliával diagnosztizált betegeknél kialakulhatnak neutralizáló antitestek (inhibitorok) a IX. faktorra. Ha ilyen inhibitorok kialakulnak, az állapot elégtelen klinikai válaszként jelenik meg. Ilyen esetekben speciális haemophilia-központ felkeresése javasolt.

A IX. faktor termékek alkalmazását követően a thromboembolitikus események potenciális kockázata áll fenn, és a kockázat az alacsony tisztaságú készítményeknél magasabb. Az alacsony tisztaságú IX.

faktor készítmények használata myocardialis infarctus, disseminált intravascularis coagulatio, vénás thrombosis és pulmonalis embolia eseteivel volt összefüggésbe hozható. A nagy tisztaságú IX. faktor alkalmazása ritkán társult ilyen mellékhatásokkal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A RIXUBIS klinikai vizsgálataiban 99 olyan beteget vizsgáltak, akik legalább egyszer kaptak RIXUBIS-t, és összesen 5 mellékhatást jelentettek. Az alább bemutatott táblázat a MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítását (és preferált megnevezéseit) követi.

A gyakoriságot a következő meghatározások szerint értékeltük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Klinikai vizsgálatokból és spontán jelentésekből származó gyógyszer mellékhatások		
MedDRA Standard szervrendszerosztály	Mellékhatások	Gyakoriság betegenként
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység ^{a)}	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ízérzés zavara	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Végtagfájdalom	Gyakori

a) A gyógyszer mellékhatás magyarázata a következő részben található.

A kiválasztott mellékhatások ismertetése

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók dyspnoeként, pruritusként, generalizált urticariaként és kiütésként jelentek meg.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekeknél várhatóan megegyezik a felnőttekével. Korábban nem kezelt betegekről azonban nem állnak rendelkezésre adatok, mivel csak korábban kezelt betegeket válogattak be a klinikai vizsgálatokba. Ebben a kockázati csoportban ezért nem végeztek immunogenitási vizsgálatot az inhibitorok kialakulásáról.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A javasoltnál nagyobb dózisz RIXUBIS hatásait nem jellemezték.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek, IX. véralvadási faktor, ATC kód: B02BD04.

Hatásmechanizmus

A RIXUBIS rekombináns IX. véralvadási faktort (nonakog gammát) tartalmaz. A IX. faktor egyláncú glikoprotein, molekulatömege körülbelül 68 000 dalton. K-vitamin-függő véralvadási faktor, és a májban szintetizálódik. A IX. faktort a XIa faktor aktiválja az intrinzik alvadási útvonalon, illetve a VII. faktor/szöveti faktor komplex az extrinzik útvonalon. Az aktivált IX. faktor az aktivált VIII. faktorral együtt aktiválja a X. faktort. Az aktivált X. faktor alakítja a prothrombint thrombinná. A thrombin ezután a fibrinogént fibrinné alakítja, és vérrög keletkezik.

Farmakodinámiai hatások

A B típusú haemophilia a véralvadás nemhez kötődő örökletes betegsége, amelyet a IX. faktor csökkent szintje okoz, és amely bőséges vérzéshez vezet az ízületekbe, izmokba vagy belső szervekbe, akár spontán, akár véletlen vagy műteti sérülés következtében. Szubsztitúciós terápia révén a IX. faktor plazmaszintje nő, ezáltal lehetővé válik a faktorhiány átmeneti korrekciója és a vérzéshajlamok korrigálása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Profilaxis és a vérzés kontrollja korábban kezelt, 12 éves és idősebb betegeknél

A RIXUBIS hatásosságát egy I/III. fázisú vizsgálat nyílt, nem kontrollált részében értékelték, amelyben összesen 73, 12–59 éves, korábban kezelt férfi beteg kapott RIXUBIS-t profilaxisként és/vagy vérzési esemény szükség szerinti kezelésére. Minden alanyak súlyos (IX. faktorszint <1%) vagy közepesen súlyos (IX. faktorszint $\leq$ 2%) B típusú haemophiliája volt. 59 korábban kezelt beteg profilaxisként kapta a RIXUBIS-t. E korábban kezelt beteg körül 56-ot, akik legalább 3 hónapon keresztül kaptak RIXUBIS-t, választottak be a profilaxis hatásossági értékelésébe. További 14, korábban kezelt beteg kizárólag vérzési esemény kezelésére kapott RIXUBIS-t. A szükség szerint kezelt kohorszban lévő alanyoknak a beválasztás előtti 12 hónapban legalább 12 dokumentált, kezelési igénylő vérzéses eseményüknek kellett lennie. A szükség szerint kezelt kohorszban az átlagos kezelési időtartam $3,5 \pm 1,00$ hónap volt (medián: 3,4; 1,2–5,1 hónap), az átlagos összes évesített vérzési arány (ABR, annualised bleeding rate) $33,9 \pm 17,37$ volt, 27,0 medián értékkel és 12,9–73,1 közti tartománnyal.

A medián évesített vérzési arány a profilaxisra alkalmazott RIXUBIS esetén az összes vérzésre nézve 2,0, a spontán vérzésekre nézve 0,0, az ízületi vérzésekre 0,0 volt. 24 beteg (42,9%) nem tapasztalt vérzést.

Összesen 249 vérzéses epizódot kezeltek RIXUBIS-szal, ebből 197 ízületi vérzés és 52 nem ízületi vérzés volt (lágyszövet, izom, testüreg, intracranialis és egyéb). Az összesen 249 vérzéses epizódból 163 közepesen súlyos, 71 enyhe és 15 súlyos volt. A kezelést egyénre szabták a vérzés súlyossága, oka és helye szerint. A 249 vérzéses epizód nagy részét (211; 84,7%) 1-2 infúzióval kezelték. A vérzéscsillapítás hatásosságát a vérzés megszűnésekor az összes kezelt vérzéses epizód 96%-ában kiválónak vagy jónak értékelték.

Profilaxis és a vérzés kontrollja korábban kezelt, 12 évesnél fiatalabb betegeknél:

A RIXUBIS hatásosságát egy II/III. fázisú vizsgálatban értékelték, amelyben összesen 23, 1,8–11,8 éves (medián életkor: 7,10 év) – ebből 11 beteg <6 éves –, korábban kezelt fiú beteg kapott RIXUBIS-t profilaxisként és vérzéses esemény kontrollálására. Minden alanyak súlyos (IX. faktorszint <1%) vagy közepesen súlyos (IX. faktorszint $\leq$ 2%) B típusú haemophiliája volt. Mind a 23 alany legalább 3 hónapig kapott profilaktikus RIXUBIS-kezelést, és mindet bevonták a profilaxis hatásossági értékelésébe.

A medián évesített vérzési arány 2,0 volt, a spontán vérzéseké 0,0, az ízületi vérzéseké 0,0. Kilenc beteg (39,1%) nem tapasztalt vérzést.

Összesen 26 vérzéses epizódot kezeltek RIXUBIS-szal, ezek közül 23 vérzést sérülés okozott, 2 spontán, 1 pedig ismeretlen eredetű volt. 19 vérzés nem ízületi (lágyszövet, izom, testüreg, intracranialis és egyéb), 7 ízületi vérzés volt, amelyből 1 célizületbe való bevérzés volt. Az összesen 26 vérzéses epizódból 15 enyhe, 9 közepesen súlyos és 2 súlyos volt. A kezelést egyénre szabták a vérzés súlyossága, oka és helye szerint. A vérzések többségét (23; 88,5%) 1-2 infúzióval

kezelték. A vérzéscsillapítás hatásosságát a vérzés megszűnésekor az összes kezelt vérzéses epizód 96,2%-ában kiválónak vagy jónak értékelték.

Perioperatív kezelés:

A perioperatív elrendezés biztonságosságát és hatásosságát RIXUBIS alkalmazásával egy III. fázisú, prospektív, nyílt, nem kontrollált, többközpontos vizsgálatban értékelték korábban kezelt férfi betegeknél, akiket súlyos vagy közepesen súlyos B típusú haemophiliával diagnosztizáltak. A protokoll szerinti hatásossági elemzés 37 műtétet tartalmaz, amelyet 27, 17–57 éves korú betegen végeztek el, akik nagy- vagy kisműtéten, fogászati vagy más műtéti invazív eljárásokon estek át. Húsz eljárás nagy volt, köztük 13 ortopédiai és 3 fogászati műtéttel. 17 eljárás – köztük 10 foghúzás – kisműtétnek tekinthető. A nagyműtéten áteső betegeknél farmakokinetikai (PK) értékelést kellett végezni. Az összes beteget a legfrissebb egyéni inkrementális normalizálódása alapján dozírozták. A RIXUBIS javasolt kezdő töltődózisának biztosítása kellett, hogy a műtét alatt a IX. faktor aktivitási szintje a nagyműtételnél 80–100%, a kisműtételnél 30–60% maradjon. A RIXUBIS-t bolus infúzióként alkalmazták.

A haemostasist a vizsgálat időtartama alatt végig megtartották.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség korábban nem kezelt betegek esetén eltekint a RIXUBIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vérzés kezelésére és profilaxisára B típusú haemophiliában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Korábban kezelt, 12 éves és idősebb betegek:

A kombinált I/III. fázisú pivotális vizsgálat részeként végeztek a RIXUBIS-szal és egy komparátorral egy randomizált, vak, kontrollált, keresztezett elrendezésű farmakokinetikai vizsgálatot nem vérző férfi betegeknél (életkor ≥ 15 év). A betegek az egyik terméket egyetlen intravénás infúzióban kapták. A protokoll szerinti elemzési elrendezésben (n=25) a RIXUBIS átlagos ($\pm$ szórás) és medián dózisa 74,69 $\pm$ 2,37 és 74,25 NE/kg volt, 71,27–79,38 NE/kg közti tartománnyal. A farmakokinetikai paramétereket a IX. faktor aktivitásának mért eredményeiből számították ki az egyes infúziók után legfeljebb 72 órán belül vett vérmintákból.

A farmakokinetikai értékelést megismételték a RIXUBIS-ra egy nyílt, nem kontrollált vizsgálatban, amelyet a RIXUBIS-szal végeztek olyan férfi betegeknél, akik részt vettek az első farmakokinetikai keresztezett elrendezésű vizsgálatban, és 26 $\pm$ 1 hétig (átlag $\pm$ szórás) profilaxist kaptak RIXUBIS-szal, és legalább 30 RIXUBIS-expozíciós napot gyűjtöttek össze. A RIXUBIS dózistartománya az ismételt farmakokinetikai vizsgálatban 64,48–79,18 NE/kg volt (n=23).

Az értékelhető betegek (protokoll szerinti elemzés) farmakokinetikai paramétereit az alábbi táblázatban mutatjuk be.

Paraméter	RIXUBIS Első keresztezett elrendezésű vizsgálat (N=25)	RIXUBIS Ismételt értékelés (N=23)
AUC _{0–72 óra} (NE.óra/dl) ^a Átlag $\pm$ szórás Medián (tartomány)	1067,81 $\pm$ 238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15 $\pm$ 259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Inkrementális normalizálódás C _{max} -nál (NE/dl:NE/kg) ^b Átlag $\pm$ szórás Medián (tartomány)	0,87 $\pm$ 0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95 $\pm$ 0,25 0,93 (0,52-1,38)
Felezési idő (óra) Átlag $\pm$ szórás Medián (tartomány)	26,70 $\pm$ 9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36 $\pm$ 6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (NE/dl)	66,22 $\pm$ 15,80	72,75 $\pm$ 19,73

Paraméter	RIXUBIS Első keresztezett elrendezésű vizsgálat (N=25)	RIXUBIS Ismételt értékelés (N=23)
Átlag±szórás Medián (tartomány)	68,10 (41,70-100,30)	72,40 (38,50-106,30)
Átlagos tartózkodási idő (óra) Átlag±szórás Medián (tartomány)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Átlag±szórás Medián (tartomány)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.óra)) Átlag±szórás Medián (tartomány)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

^a A plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület az infúzió után 0–72 órával.

^b Kiszámítása: (C_{max}-kiindulási IX. faktor) osztva a NE/kg-ban megadott dózissal, ahol a C_{max} az infúzió után mért maximális IX. faktor-érték.

^c Megoszlási térfogat egyensúlyi szintnél

Az infúzió után 30 perccel inkrementális normalizálódás meghatározására került sor a kombinált I/III. fázisú vizsgálat minden betegénél az 1. expozíciós napon és az 5., 13. és 26. heti viziteken, valamint a vizsgálat rendes befejezésekor vagy idő előtti megszakításakor, ha az nem esett egybe a 26. heti vizittel. Az adatok azt mutatják, hogy az inkrementális normalizálódás idővel kiegyensúlyozott volt (lásd az alábbi táblázatot).

	1. expozíciós nap (N=73)	5. hét (N=71)	13. hét (N=68)	26. hét (N=55)	A vizsgálat befejezésekor / megszakításakor ^b (N=23)
Inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel (NE/dl: NE/kg) ^a Átlag±szórás Medián (tartomány)	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 Kiszámítása: (C_{30perc}-kiindulási IX. faktor) osztva a NE/kg-ban megadott dózissal, ahol C_{30perc} az infúzió után 30 perccel mért IX. faktor.

^b Ha nem esik egybe a 26. heti vizittel.

Gyermekek (korábban kezelt, 12 évesnél fiatalabb betegek)

A kombinált II/III. fázisú, gyermekek körében végzett vizsgálat részeként mind a 23 fiú beteg nem vérző fázisban részt vett a RIXUBIS kezdeti farmakokinetikai értékelésén. Az alanyokat két vérvételi sorozat egyikébe randomizálták, hogy csökkentsék az egyes betegeknél a gyakori vérvétel okozta terhet. A teljes elemzési elrendezésben (n=23) a RIXUBIS átlagos (± szórás) és medián dózisa 75,50±3,016 és 75,25 NE/kg volt, 70,0–83,6 NE/kg közti tartománnyal. A farmakokinetikai paramétereiket a IX. faktor aktivitásának mért eredményeiből számították ki az infúzió után legfeljebb 72 órán belül vett vérmintákból.

Az összes beteg (teljes elemzési elrendezés) farmakokinetikai paramétereit az alábbi táblázatban mutatjuk be.

Paraméter	< 6 éves (N=11)	6 - < 12 éves (N=12)	Összes (N=23)
AUC _{inf} (NE.óra/dl) ^a Átlag±szórás Medián (tartomány)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Felezési idő (óra) Átlag±szórás Medián (tartomány)	27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32,2)	23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27,4)	25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)
Átlagos tartózkodási idő (óra) Átlag±szórás Medián (tartomány)	30,62 ± 3,27 30,08 (26,2-36,2)	25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Átlag±szórás Medián (tartomány)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Clearance (dl/(kg.óra)) Átlag±szórás Medián (tartomány)	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 A plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület 0 időtől végtelenig.

^b Megoszlási térfogat egyensúlyi szintnél

Az infúzió után 30 perccel inkrementális normalizálódás meghatározására került sor a kombinált II/III. fázisú vizsgálat minden betegénél az első farmakokinetikai értékelésnél (1. expozíciós nap) és az 5., 13. és 26. heti viziteken, valamint a vizsgálat befejezésekor vagy idő előtti megszakításakor, ha az nem esett egybe a 26. heti vizittel. Az adatok azt mutatják, hogy az inkrementális normalizálódás idővel kiegyensúlyozott volt az összes gyermek életkori csoportban. Lásd az alábbi táblázatokat.

A RIXUBIS által kiváltott inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel, az összes gyermek életkori csoportban:

Inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel	PK (1. expoz. nap) Összes (N=22)	5. hét Összes (N=23)	13. hét Összes (N=21)	26. hét Összes (N=21)
(NE/dl: NE/kg) ^a Átlag±szórás Medián (tartomány)	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 Kiszámítása: (C_{30perc}-kiindulási IX. faktor) osztva a NE/kg-ban megadott dózissal, ahol C_{30perc} az infúzió után 30 perccel mért IX. faktor.

A RIXUBIS által kiváltott inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel, < 6 éves gyermekbetegek:

Inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel	PK (1. expoz. nap) Összes (N=10)	5. hét Összes (N=11)	13. hét Összes (N=10)	26. hét Összes (N=10)
(NE/dl: NE/kg) ^a Átlag±szórás Medián (tartomány)	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 Kiszámítása: (C_{30perc}-kiindulási IX. faktor) osztva a NE/kg-ban megadott dózissal, ahol C_{30perc} az infúzió után 30 perccel mért IX. faktor.

A RIXUBIS által kiváltott inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel, 6 – < 12 éves gyermekbetegek:

Inkrementális normalizálódás az infúzió után 30 perccel	PK (1. expoz. nap) Összes (N=12)	5. hét Összes (N=12)	13. hét Összes (N=11)	26. hét Összes (N=11)
(NE/dl: NE/kg) ^a Átlag±szórás Medián (tartomány)	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 Kiszámítása: (C_{30perc}-kiindulási IX. faktor) osztva a NE/kg-ban megadott dózissal, ahol C_{30perc} az infúzió után 30 perccel mért IX. faktor.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nyúlón alkalmazott stasis modellben (Wessler-teszt) a RIXUBIS 750 NE/kg dózisban nem volt thrombogén.

A RIXUBIS nem okozott semmilyen klinikai, légúti vagy kardiovaszkuláris mellékhatást 450 NE/kg-ig cynomolgus majmokban.

Nem végeztek karcinogenitási, illetve a termékenység károsodásával vagy a magzati fejlődéssel kapcsolatos vizsgálatokat.

A RIXUBIS jól tolerálható volt egereknél, patkányoknál és cynomolgus majmokban végzett egyszeri dózis- és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban 7500 NE/kg (egyszeri dózis) és 750 NE/kg (ismételt alkalmazás) dózsig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Szacharóz

Mannit

Nátrium-klorid

Kalcium-klorid

L-hisztidin

Poliszorbát 80

Oldószer

Injekcióhoz való sterilizált víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

A termékhez csak műanyag, luer-záras fecskendők használhatók. Helytelen adagolás fordulhat elő a humán IX. véralvadási faktor egyes infúziós eszközök belső felületére való adszorpciója következtében.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Kimutatták, hogy feloldás után (használat közben) a termék 3 órán át megőrzi kémiai és fizikai stabilitását 30°C-nál nem magasabb hőmérsékleten. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve akkor, ha a feloldási módszer kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, a feloldás utáni (használat közbeni) tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségét képezik. Hűtőszekrényben nem tárolható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Nem fagyasztható.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz

Egy csomag tartalma: egy port tartalmazó injekciós üveg (I. típusú üveg) butilgumi dugóval és lepattintható zárral ellátva, egy injekciós üveg 5 ml oldószerezrel (I. típusú üveg) klórbutil vagy brómbutil gumidugóval és lepattintható zárral ellátva, valamint egy tű nélküli feloldó eszköz (BAXJECT II).

1 csomagot tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A RIXUBIS, a pornak a mellékelt oldószerezben való feloldása után, intravénásan adandó be.

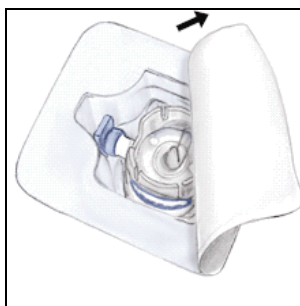
- A feloldáshoz csak a csomagban mellékelt oldószerez és feloldó eszközt (BAXJECT II) használja.
- A beadáshoz luer-záras fecskendő szükséges.
- Ne használja a BAXJECT II eszközt, ha annak steril védelmi rendszere vagy csomagolása sérült, illetve ha károsodás bármilyen jele látható rajta.

Feloldás

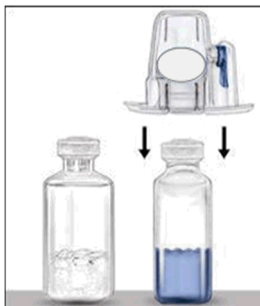
Használjon aszeptikus technikát

1. Ha a termék hűtőszekrényben van, vegye ki a RIXUBIS port és az oldószerez tartalmazó injekciós üveget is a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre (15–30°C közé) melegedni.
2. Szappanos meleg vízzel alaposan mosson kezét.
3. Vegye le a port és az oldószerez tartalmazó injekciós üveg kupakját.
4. Tisztítsa meg a dugókat alkoholos vattapálcával. Helyezze az injekciós üvegeket vízszintes, tiszta felületre.
5. Bontsa fel a BaxJect II eszköz csomagolását. Úgy húzza fel a papírfedelet, hogy ne nyúljon a csomagolás belsejébe (a. ábra). Ne vegye ki az eszközt a csomagból.
6. Fordítsa meg a csomagot, és szűrje be az átlátszó műanyag tűskét az oldószerez üveg dugójába. Pereménél fogva húzza le a csomagolást a BaxJect II eszköztől (b. ábra). Ne vegye le a BAXJECT II eszköz kék kupakját.
7. Fordítsa meg az összeillesztett BaxJect II eszközt és oldószerez üveget úgy, hogy az oldószerez üveg kerüljön felülre. Szűrje be a fehér műanyag tűskét a RIXUBIS üveg dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószerez átfolyik a RIXUBIS injekciós üvegbe (c. ábra).
8. Finoman mozgassa az injekciós üveget körbe-körbe, míg az összes por fel nem oldódik. A por gyorsan – 2 percen belül – feloldódik. Győződjön meg arról, hogy a RIXUBIS tökéletesen feloldódott, különben a készülék szűrője nem engedi át az összes feloldott oldatot. Alkalmazás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott gyógyszert, hogy az nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak kell lennie. Ne használja az oldatot, ha az zavaros vagy üledékes.

a. ábra



b. ábra



c. ábra



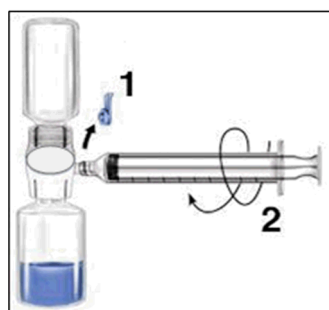
A feloldott készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.
Azonnal fel kell használni.

Alkalmazás

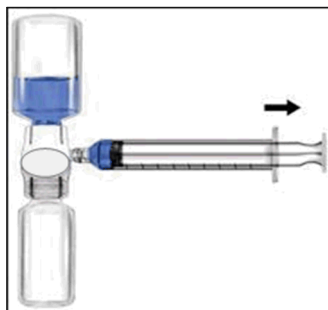
Használjon aszeptikus technikát

1. Vegye le a BAXJECT II kék kupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II eszközhöz (d. ábra).
2. Fordítsa meg az eszközt az injekciós üveggel úgy, hogy a feloldott oldatot tartalmazó injekciós üveg legyen felül. Lassan húzza ki a dugattyút, így felszívja a feloldott oldatot a fecskendőbe (e. ábra).
3. Válassza le a fecskendőt.
4. Csatlakoztasson szárnyas tűt a fecskendőhöz. Adja be a készítményt intravénásan. Az oldatot lassan kell beadni, a beteg komfortszintje alapján meghatározott sebességgel, amely nem lépheti át a percenkénti 10 ml-t.

d. ábra



e. ábra



Amikor csak lehetséges, jegyezze fel (pl. a naplójába) a termék nevét és a gyártási számát minden alkalommal, amikor RIXUBIS-t használ, hogy a felhasznált termékek és azok gyártási számai nyomon követhetők legyenek.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. december 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. november 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSURs)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE nonakog gamma, 5 ml oldószerrel való feloldás után kb. 50 NE/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, szacharóz, kalcium-klorid, hisztidin, mannit, poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való sterilizált víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg, 1 BAXJECT II eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A készítmény intravénás alkalmazásra, csak egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/970/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIXUBIS 250

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RIXUBIS 250 NE por injekcióhoz
nonakog gamma
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekció.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való sterilizált víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE nonakog gamma, 5 ml oldószerrel való feloldás után kb. 100 NE/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, szacharóz, kalcium-klorid, hisztidin, mannit, poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való sterilizált víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg, 1 BAXJECT II eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A készítmény intravénás alkalmazásra, csak egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/970/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIXUBIS 500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RIXUBIS 500 NE por injekcióhoz
nonakog gamma
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekció.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való sterilizált víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE nonakog gamma, 5 ml oldószerrel való feloldás után kb. 200 NE/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, szacharóz, kalcium-klorid, hisztidin, mannit, poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való sterilizált víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg, 1 BAXJECT II eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A készítmény intravénás alkalmazásra, csak egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/970/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIXUBIS 1000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RIXUBIS 1000 NE por injekcióhoz
nonakog gamma
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekció.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való sterilizált víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 2000 NE nonakog gamma, 5 ml oldószerrel való feloldás után kb. 400 NE/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-kloridból, szacharóz, kalcium-klorid, hisztidin, mannit, poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való sterilizált víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg, 1 BAXJECT II eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A készítmény intravénás alkalmazásra, csak egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/970/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIXUBIS 2000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RIXUBIS 2000 NE por injekcióhoz
nonakog gamma
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekció.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való sterilizált víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIXUBIS 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 3000 NE nonakog gamma, 5 ml oldószerrel való feloldás után kb. 600 NE/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, szacharóz, kalcium-klorid, hisztidin, mannit, poliszorbát 80.

Oldószer: injekcióhoz való sterilizált víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg, 1 BAXJECT II eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A készítmény intravénás alkalmazásra, csak egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/970/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIXUBIS 3000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RIXUBIS 3000 NE por injekcióhoz
nonakog gamma
Iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekció.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Injekcióhoz való sterilizált víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

RIXUBIS 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
RIXUBIS 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a RIXUBIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a RIXUBIS alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a RIXUBIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a RIXUBIS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a RIXUBIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RIXUBIS hatóanyaga a nonakog gamma; ez a gyógyszer egy IX. véralvadási faktor-termék. A IX. faktor az emberi vér természetes összetevője, amely a hatékony véralvadáshoz szükséges. A RIXUBIS-t a B típusú hemofiliával (Christmas betegség, egy öröklött vérzési rendellenesség, amelyet a IX. faktor hiánya okoz) diagnosztizált betegeknél alkalmaznak. A hiányzó IX. faktor helyettesítésével működik, ami a betegeknél lehetővé teszi a vér alvadását.

A RIXUBIS a vérzés kezelésére és megelőzésére szolgál B típusú hemofiliával diagnosztizált betegeknél, minden korcsoportban.

2. Tudnivalók a RIXUBIS alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a RIXUBIS-t

- ha allergiás a nonakog gammára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hörcsögfehérjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RIXUBIS-szal allergiás típusú túlérzékenységi reakciók lehetségesek. Állítsa le az infúziót, és haladéktalanul forduljon orvosához vagy sürgősségi ellátáshoz, ha a túlérzékenységi/allergiás reakciók korai jeleit tapasztalja, például csalánkiütést, kiütést, mellkasi szorítást, sípoló légzést, alacsony vérnyomást vagy anafilaxiát (súlyos allergiás reakció, amely nyelési és/vagy légzési nehézséget, kipirosodott vagy duzzadt arcot és/vagy kezet okozhat). Előfordulhat, hogy

kezelőorvosának azonnal kezelnie kell ezeket a reakciókat. Kezelőorvosa vérvizsgálatot is végezhet annak ellenőrzése érdekében, hogy nem alakultak-e ki aktivitást semlegesítő antitestek (inhibitorok, gátló anyagok) a gyógyszerrel szemben, mivel az allergiákkal együtt inhibitorok is kialakulhatnak. Azok a betegek, akiknél előfordulnak IX. faktor-inhibitorok, a IX. faktorral végzett jövőbeni kezelés során az anafilaxia nagyobb kockázatának lehetnek kitéve.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha a vérzés nem áll el a várakozásnak megfelelően, vagy ha a vérzés karbantartása érdekében a RIXUBIS-használat jelentős emelkedését tapasztalja. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végez annak ellenőrzése érdekében, hogy nem alakultak-e ki aktivitást semlegesítő antitestek (inhibitorok, gátló anyagok) a RIXUBIS-szal szemben. Az inhibitorok kialakulásának kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiket korábban nem kezeltek IX. faktor-helyettesítő gyógyszerrel, vagy a kezelés korai szakaszában, például kisgyermeknél.

A szervezetben a IX. faktor termelődését a IX. faktor gén szabályozza. Azoknál a betegeknél, akiknél a IX. faktor gén különleges mutációja található meg, például jelentős törés, nagyobb valószínűséggel alakulnak ki IX. faktor inhibitorok és allergiás reakció bármely IX. faktor-koncentráttal végzett kezelés korai időszakában. Ezért ha ismert, hogy ilyen mutáció található meg Önnél, kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az allergiás reakció jeleit.

Ha máj- vagy szívbetegségben szenved, vagy nemrégiben nagyobb műtéten esett át, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, mivel ilyenkor nagyobb a véralvadási szövődmények kockázata.

B típusú hemofiliával diagnosztizált olyan betegeknél, akiknél előfordultak IX. faktor-inhibitorok és allergiás reakciók, a IX. faktor nagy dózisait követően vesebetegségről (nefrózis szindrómáról) számoltak be.

Amikor csak lehetséges, jegyezze fel (pl. a naplójába) a termék nevét és a gyártási számát minden alkalommal, amikor RIXUBIS-t használ, hogy a felhasznált termékek és azok gyártási számai nyomon követhetők legyenek.

Egyéb gyógyszerek és a RIXUBIS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem ismert a RIXUBIS kölcsönhatása más gyógyszerekkel.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A B típusú hemofília nagyon ritkán fordul elő nőknél.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RIXUBIS nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A RIXUBIS nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, ezért alapvetően „nátriummentesnek” mondható. A testsúlytól és a RIXUBIS adagolástól függően azonban a betegek egynél több injekciós üvegnyit is kaphatnak.

Ezt figyelembe kell venni az ellenőrzött nátrium tartalmú étrendet követő betegeknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a RIXUBIS-t?

A RIXUBIS-kezelést olyan orvos fogja elkezdni, aki tapasztalt a B típusú hemofiliában szenvedő betegek kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezelőorvosa dönt az Önnek beadandó RIXUBIS-adagról. Az adag és az időtartam az IX. faktor-hiány súlyosságától, a vérzés helyétől és mértékétől, az Ön klinikai állapotától, életkorától és attól függ, hogy szervezete milyen gyorsan használja fel a IX. faktort, amit rendszeresen ellenőrizni kell.

A RIXUBIS intravénás (iv.) infúzióval adandó be, miután feloldották a port a mellékelt oldószerben. Ön vagy valaki más is beadhatja a RIXUBIS-t injekcióként, de csupán megfelelő oktatás után.

Feloldás és beadás

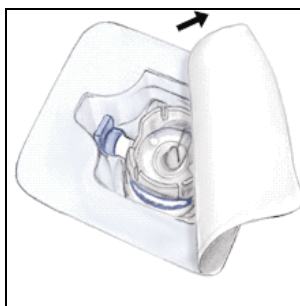
- A feloldáshoz csak a csomagban mellékelt oldószert és feloldó eszközt (BAXJECT II) használja.
- A beadáshoz luer-záras fecskendő szükséges.
- Ne használja a BAXJECT II eszközt, ha annak steril védelmi rendszere vagy csomagolása sérült, illetve, ha károsodás bármilyen jele látható rajta.

Feloldás

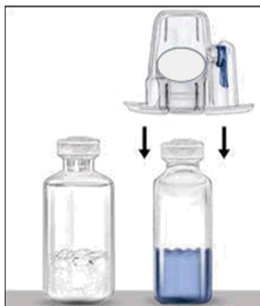
Használjon aszeptikus technikát

1. Ha a termék hűtőszekrényben van, vegye ki a RIXUBIS port és az oldószert tartalmazó injekciós üveget is a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre (15–30°C közé) melegedni.
2. Szappanos meleg vízzel alaposan mosson kezet.
3. Vegye le a port és az oldószert tartalmazó injekciós üveg kupakját.
4. Tisztítsa meg a dugókat alkoholos vattapálcával. Helyezze az injekciós üvegeket vízszintes, tiszta felületre.
5. Bontsa fel a BaxJect II eszköz csomagolását. Úgy húzza fel a papírfedelet, hogy ne nyúljon a csomagolás belsejébe (a. ábra). Ne vegye ki az eszközt a csomagból.
6. Fordítsa meg a csomagot, és szűrje be az átlátszó műanyag tűskét az oldószeres üveg dugójába. Pereménél fogva húzza le a csomagolást a BaxJect II eszköztől (b. ábra). Ne vegye le a BAXJECT II eszköz kék kupakját.
7. Fordítsa meg az összeillesztett BaxJect II eszközt és oldószeres üveget úgy, hogy az oldószeres üveg kerüljön felülre. Szűrje be a fehér műanyag tűskét a RIXUBIS üveg dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik a RIXUBIS injekciós üvegbe (c. ábra).
8. Finoman mozgassa az injekciós üveget körbe-körbe, míg az összes por fel nem oldódik. A por gyorsan – 2 percen belül – feloldódik. Győződjön meg arról, hogy a RIXUBIS tökéletesen feloldódott, különben a készülék szűrője nem engedi át az összes feloldott oldatot. Alkalmazás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott gyógyszert, hogy az nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak kell lennie. Ne használja az oldatot, ha az zavaros vagy üledékes.

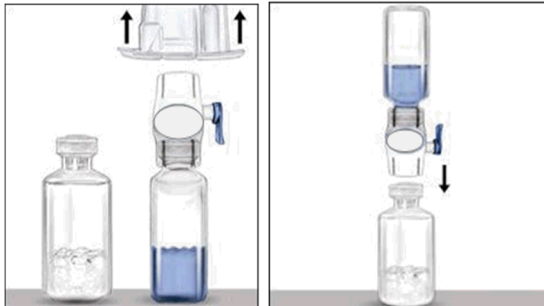
a. ábra



b. ábra



c. ábra



A feloldott készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.

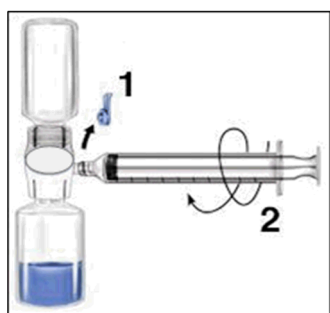
Azonnal fel kell használni.

Alkalmazás

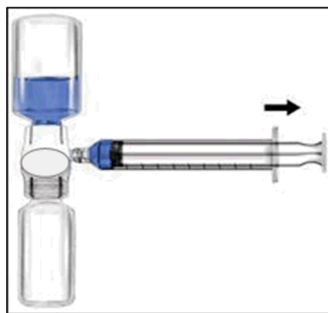
Használjon aszeptikus technikát

1. Vegye le a BAXJECT II kék kupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II eszközhöz (d. ábra).
2. Fordítsa meg az eszközt az injekciós üveggel úgy, hogy a feloldott oldatot tartalmazó injekciós üveg legyen felül. Lassan húzza ki a dugattyút, így felszívja a feloldott oldatot a fecskendőbe (e. ábra).
3. Válassza le a fecskendőt.
4. Csatlakoztasson szárnyas tűt a fecskendőhöz. Adja be a készítményt intravénásan. Az oldatot lassan kell beadni, a beteg komfortszintje alapján meghatározott sebességgel, amely nem lépheti át a percenkénti 10 ml-t.

d. ábra



e. ábra



Amikor csak lehetséges, jegyezze fel (pl. a naplójába) a termék nevét és a gyártási számát minden alkalommal, amikor RIXUBIS-t használ, hogy a felhasznált termékek és azok gyártási számai nyomon követhetők legyenek.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ha az előírtnál több RIXUBIS-t alkalmazott

A RIXUBIS-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Ha a javasoltnál több RIXUBIS-t fecskendezett be, minél előbb beszéljen kezelőorvosával.

Ha elfelejtette alkalmazni a RIXUBIS-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Az ütemezésnek megfelelően adja be a következő injekciót, és folytassa a kezelőorvosa által előírt módon.

Ha idő előtt abbahagyja a RIXUBIS alkalmazását

Ne hagyja abba a RIXUBIS alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával konzultált volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A RIXUBIS-szal allergiás típusú túlérzékenységi reakciók lehetségesek. Ilyen reakciók lehetnek többek közt: égő és csípő érzés az infúzió helyén, hidegrázás, kipirulás, letargia, nyugtalanság, bizsergés, csalánkiütés, viszketés és kiütés, alacsony vérnyomás, gyors szívverés, mellkasi szorítás, sípóló légzés, torokduzzanat, anafilaxia (súlyos allergiás reakció), fejfájás, hányinger és hányás.

Kérjük, ha ilyen tüneteket tapasztal, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának azonnal kezelnie kell ezeket a reakciókat (lásd 2. rész, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

A RIXUBIS esetében az alább felsorolt mellékhatásokat figyelték meg.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érintenek)

- megváltozott ízérzés
- végtagfájdalom.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- allergiás reakciók (túlérzékenység).

A túlzott mértékű véralvadásból eredő problémákat (tromboembóliás epizódokat) nem figyelték meg ezzel a termékkel, de bármely IX. faktor-termékkel előfordulhatnak. Ezek közé tartozhat a szívroham, vérrög a vénákban vagy vérrög a tüdőben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RIXUBIS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható.

A feloldott oldatot azonnal használja fel.

Ne használja a RIXUBIS-t, ha az oldat nem átlátszó és színtelen.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RIXUBIS

- A készítmény hatóanyaga a nonakog gamma (rekombináns humán IX. véralvadási faktor). Minden egyes port tartalmazó injekciós üveg névlegesen 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE hatóanyagot tartalmaz, amely 50, 100, 200, 400 vagy 600 NE/ml koncentrációnak felel meg 5 ml oldószerrel való feloldást követően.
- Egyéb összetevők a porban: szacharóz, mannit, nátrium-klorid, kalcium-klorid, L-hisztidin, poliszorbát 80.

Oldószeres injekciós üveg: 5 ml injekcióhoz való sterilizált víz.

Milyen a RIXUBIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A RIXUBIS-t oldatos injekcióhoz való por és oldószer formájában biztosítjuk.

A csomag tartalma:

- egy injekciós üveg RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE por gumidugóval ellátott injekciós üvegben
- egy injekciós üveg, 5 ml injekcióhoz való sterilizált víz gumidugóval ellátott injekciós üvegben
- egy BAXJECT II eszköz (tű nélküli feloldó eszköz)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma .

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A kezelés monitorozása

A kezelés időtartama alatt a beadandó adagra és az ismételt infúziók gyakoriságára vonatkozó iránymutatáshoz javasolt a IX. faktor-szint megfelelő meghatározása. Az egyes betegek eltérő választ adhatnak a IX. faktorra, különböző felezési időket és javulást mutatva. A testsúlyon alapuló adag módosítására lehet szükség alacsony testsúlyú vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen nagy műtéteknél elengedhetetlen a helyettesítő terápiának a véralvadás vizsgálatával történő (a plazma IX. faktor-aktivitása) precíz monitorozása.

A kívánt IX. faktor-aktivitás plazmaszintje elérésének biztosítása érdekében a megfelelő IX. faktor-aktivitási próbával történő gondos monitorozás javasolt, és szükség esetén el kell végezni az ismételt infúziók dózisének és gyakoriságának megfelelő beállítását. Ha *in vitro* thromboplastin idő (aPPT)-alapú egyszakaszos véralvadási próbát alkalmaznak a beteg vérmintájában a IX. faktor aktivitásának meghatározására, a IX. faktor aktivitási eredményeit jelentősen befolyásolhatja a próbában használt aPPT-reagens típusa és a referencia szabvány. Ez különösen akkor fontos, amikor módosul a vizsgálatban alkalmazott laboratórium és/vagy reagens.

Adagolás

A szubsztitúciós kezelés dózisa és időtartama függ a IX. faktor-hiány súlyosságától, a vérzés helyétől és mértékétől, valamint a beteg klinikai állapotától, életkorától és a IX. faktor farmakokinetikai paramétereitől, például az inkrementális normalizálódástól és a felezési időtől.

A beadott IX. faktor egységének számát nemzetközi egységben fejezzük ki, amely a IX. faktor termékek aktuális WHO-szabványához kapcsolódik. A IX. faktor plazmabeli aktivitását vagy százalékos értéként (a normál humán plazmához képest), vagy nemzetközi egységben (a plazmabeli IX. faktor nemzetközi szabványához képest) fejezzük ki.

A IX. faktor-aktivitás egy nemzetközi egysége (NE) megfelel egy ml normál humán plazmában lévő IX. faktor mennyiségének.

Felnőttek

Szükség esetén történő kezelés:

A IX. faktor szükséges dózisének kiszámítása azon a tapasztalati eredményen alapul, hogy 1 nemzetközi egység IX. faktor testsúlykilogrammonként a plazma IX. faktor-aktivitását 0,9 NE/dl-rel (tartomány: 0,5–1,4 NE/dl) vagy a normál aktivitás 0,9%-ával emeli meg 12 éves és annál idősebb betegeknél (további információt lásd 5.2 pont).

A szükséges dózist a következő képlettel határozzák meg:

$$\begin{array}{lclcl} \text{Szükséges} & = & \text{testtömeg (kg)} & \times & \text{kívánt IX.} & & \times & \text{a megfigyelt} \\ \text{egységek} & & & & \text{faktor-emelkedés} & & & \text{normalizálódás reciproka} \\ & & & & (\%) \text{ vagy (NE/dl)} & & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

NE/kg-ként 0,9 NE/dl inkrementális normalizálódáshoz a dózis kiszámítása a következőképpen történik:

$$\begin{array}{lclcl} \text{Szükséges} & = & \text{testtömeg (kg)} & \times & \text{kívánt IX.} & & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{egységek} & & & & \text{faktor-emelkedés} & & & \\ & & & & (\%) \text{ vagy (NE/dl)} & & & \end{array}$$

A beadandó mennyiséget és az alkalmazás gyakoriságát mindig az egyéni eset klinikai hatásosságát figyelembe véve kell meghatározni.

A következő vérzéses események esetén a IX. faktor aktivitása nem eshet az adott plazmabeli aktivitási szint alá (a normál érték %-ában vagy NE/dl-ben) a megfelelő időszakban. A vérzési események és műtétek alatt a következő táblázat szolgálhat adagolási útmutatóként:

A vérzés foka/A sebészeti beavatkozás típusa	A IX. faktor szükséges szintje (%) vagy (NE/dl)	Dózisok gyakorisága (óra)/ A kezelés időtartama (nap)
<u>Haemorrhagia</u> Kezdődő haemarthrosis, izomvérzés vagy szájüregi vérzés	20 – 40	24 óránként megismétlendő. Legalább 1 napig, amíg a fájdalom alapján ítélve a vérzéses epizód meg nem szűnik, vagy a gyógyulás be nem következik.
Nagyobb kiterjedésű haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 – 60	3–4 napig vagy tovább 24 óránként kell infúziót adni, amíg a fájdalom és az akut probléma meg nem szűnik.
Életveszélyes haemorrhagia.	60 – 100	8–24 óránként kell infúziót adni, amíg a veszély meg nem szűnik.
<u>Műtét</u> Kisműtét, a foghúzást is beleértve	30 – 60	24 óránként, legalább 1 napig, amíg a gyógyulást el nem éri.
<u>Nagyműtét</u>	80 – 100 (pre- és posztoperatív)	8–24 óránként kell infúziót adni a megfelelő sebgyógyulásig, majd legalább további 7 napig folytatni a terápiát a 30–60%-os (NE/dl) IX. faktor-aktivitás fenntartása érdekében.

A nagyműtétes vagy életveszélyes vérzések esetén különösen fontos a szubsztitúciós terápia gondos megfigyelése.

Profilaxis

A súlyos B típusú haemophiliában szenvedő betegek hosszú távú vérzésprofilaxisához a szokásos adag 12 évesnél idősebb betegek esetén 40–60 NE IX. faktor testsúlykilogrammonként, 3-4 napos intervallumokban. Egyes esetekben az adott beteg farmakokinetikájától, életkorától, vérzésének fenotípusától és fizikai aktivitásától függően rövidebb dozírozási intervallumokra vagy magasabb dózisokra lehet szükség.

Folyamatos infúzió

Ne alkalmazza a RIXUBIS-t folyamatos infúzióként.

Gyermekek és serdülők

12 és 17 éves kor közötti betegek:

A felnőttek és a 12 és 17 éves kor közötti serdülők esetében megegyezik az adagolás.

12 évesnél fiatalabb betegek:

Szükség esetén történő kezelés

A IX. faktor szükséges dózisának kiszámítása azon a tapasztalati eredményen alapul, hogy 1 nemzetközi egység (NE) IX. faktor testsúlykilogrammonként a plazma IX. faktor-aktivitását 0,7 NE/dl-rel (tartomány: 0,31–1,0 NE/dl) vagy a normál aktivitás 0,7%-ával emeli meg 12 évesnél fiatalabb betegeknél (további információt lásd 5.2 pont).

12 évesnél fiatalabb betegek:

NE/kg-ként 0,7 NE/dl inkrementális normalizálódáshoz a dózis kiszámítása a következőképpen történik:

A vérzési események és műtétek alatt ugyanaz a táblázat szolgálhat adagolási útmutatóként, mint a felnőtteknél (lásd fent).

12 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek részére a javasolt dózistartomány 40–80 NE/kg 3-4 napos időközönként. Egyes esetekben az adott beteg farmakokinetikájától, életkorától, vérzésének fenotípusától és fizikai aktivitásától függően rövidebb dozírozási intervallumokra vagy magasabb dózisokra lehet szükség.