

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 250 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 50 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 500 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 100 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 1000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 200 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 2000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 400 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 3000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 600 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

De potentie (IE) wordt bepaald met de één-fase-stollingstest uit de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van RIXUBIS is ongeveer 200-390 IE/mg eiwit.

Nonacog-gamma (recombinante stollingsfactor IX) is een gezuiverde glycoproteïne dat 415 aminozuren in één enkele keten heeft. Het wordt vervaardigd met recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén injectieflacon bevat 19 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Het poeder is wit tot gebroken wit van kleur. De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie).

RIXUBIS is geïndiceerd voor patiënten in elke leeftijdsgroep.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

Controle tijdens de behandeling

Aangeraden wordt om gedurende de hele duur van de behandeling op geëigende wijze de factor IX-niveaus te bepalen en te gebruiken als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor IX, en bijvoorbeeld verschillende halfwaarde- en hersteltijden hebben. Indien de dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn. Nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) is onmisbaar, vooral in het geval van grote chirurgische ingrepen.

Om er zeker van te zijn dat de gewenste concentratie van factor IX-activiteit in plasma is bereikt, wordt een zorgvuldige controle aan de hand van een geschikte test van factor IX-activiteit in plasma aangeraden. Indien nodig dienen de dosis en de frequentie van de herhaalde infusies te worden aangepast. Wanneer een *in vitro* één-fase-stollingstest op basis van partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor het bepalen van factor IX-activiteit in de bloedmonsters van patiënten, kan het resultaat van factor IX-activiteit significant worden beïnvloed door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Dit is met name van belang bij het wisselen van laboratorium en/of reagens voor de test.

Dosering

Dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, de locatie en de omvang van de bloedingen, de klinische toestand en de leeftijd van de patiënt, en de farmacokinetische parameters van factor IX, zoals incrementele recovery en halfwaardetijd.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt in procenten (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid factor IX-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

Volwassen patiënten

Behandeling naar behoefte:

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet stijgen met 0,9 IE/dl (gaande van 0,5 tot 1,4 IE/dl) of 0,9% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten van 12 jaar of ouder (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Vereiste} & = & \text{lichaamsgewicht} & \times & \text{gewenste stijging van} & \times & \text{reciproque van} \\ \text{aantal IE} & & (\text{kg}) & & \text{factor IX (\% of (IE/dl))} & & \text{waargenomen recovery} \\ & & & & & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Voor een incrementele recovery van 0,9 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Vereiste} & = & \text{lichaamsgewicht} & \times & \text{gewenste stijging van} & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{aantal IE} & & (\text{kg}) & & \text{factor IX (\% of (IE/dl))} & & \end{array}$$

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten altijd worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid in individuele gevallen.

In het geval van de volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-activiteit (%) of (IE/dl)	Frequentie van toediening (uren)/Therapieduur (dagen)
<u>Bloeding</u> Beginnende hemartrose, spierbloeding of bloeding in de mondholte	20 – 40	Herhaal de infusie om de 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematoom	30 – 60	Herhaal de infusie om de 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60 – 100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
<u>Chirurgische ingreep</u> Kleine ingrepen, waaronder tandextracties	30 – 60	Om de 24 uur, ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
<u>Zware ingrepen</u>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandelen gedurende ten minste 7 dagen om de factor IX-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Vooraf bij zware ingrepen en levensbedreigende bloedingen is het belangrijk de substitutietherapie zorgvuldig te controleren.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B, bedragen de gebruikelijke doses voor patiënten van 12 jaar en ouder 40 tot 60 IE factor IX per kilogram lichaamsgewicht met intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bloedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.

Continue infusie

RIXUBIS mag niet door middel van continue infusie worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud:

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar.

Patiënten jonger dan 12 jaar:

Behandeling naar behoefte

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet

stijgen met 0,7 IE/dl (gaande van 0,31 tot 1,0 IE/dl) of 0,7% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten jonger dan 12 jaar (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Patiënten jonger dan 12 jaar

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times \text{reciproque van waargenomen recovery (dl/kg)}$$

Voor een incrementele recovery van 0,7 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Dezelfde tabel als voor volwassenen kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens chirurgische ingrepen (zie boven).

Profylaxe

Het aanbevolen dosisbereik voor pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar is 40 tot 80 IE/kg bij intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bloedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Bij zelftoediening of toediening door een verzorger is een goede training nodig.

RIXUBIS moet worden toegediend met een snelheid die voor de patiënt aangenaam is, tot maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes, en ligt de pH tussen 6,8 en 7,2. De osmolaliteit is hoger dan 240 m osmol/kg.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Voor dit product mogen alleen plastic luerlock-spuiten worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Bekende allergische reactie op hamsterproteïnen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Voor RIXUBIS zijn allergie-achtige overgevoeligheidsreacties gemeld. Het product bevat sporen van hamsterproteïnen. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten of hun verzorgers het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk staken en contact opnemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

Het risico is het hoogst tijdens de vroege fasen van de eerste blootstelling aan factor IX-concentraten bij niet eerder behandelde patiënten (previously untreated patients, PUP's), met name bij patiënten met risicovolle genmutaties. Er zijn meldingen in de literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties, vooral bij patiënten met een risicovolle genmutatie. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer.

In geval van shock, dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX (rDNA), dienen patiënten te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen (remmers) die moeten worden gekwantificeerd in Bethesda-eenheden door gebruik te maken van de daarvoor bestemde biologische testen.

Er zijn meldingen in de literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer. Het moet worden opgemerkt dat patiënten met factor IX-remmers een verhoogd risico kunnen lopen op anafylaxie bij aansluitende hernieuwde toediening van factor IX.

Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX-concentraten, moet de initiële toediening van factor IX, naar het oordeel van de behandelend arts, worden uitgevoerd onder medische observatie waar de juiste medische behandeling voor allergische reacties kan worden geboden.

Nefrotisch syndroom

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na een poging tot immuuntolerantie-inductie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers.

Trombo-embolie

Vanwege het potentiële risico op trombotische complicaties, moet klinische controle op vroege tekenen van trombotische en consumptieve coagulopathie met de daarvoor bestemde biologische testen worden ingesteld bij de toediening van dit product aan patiënten met een leveraandoening, postoperatieve patiënten, pasgeborenen of patiënten die risico lopen op trombotische voorvallen of DIC. In elk van deze situaties moet het voordeel van een behandeling met RIXUBIS worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hart- en vaataandoeningen kan substitutietherapie met FIX het risico op deze aandoeningen verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een instrument voor centraal-veneuze toegang is vereist, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de inbrenglocatie van de katheter.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van het lichaamsgewicht en de dosering van RIXUBIS kunnen patiënten meer dan één injectieflacon ontvangen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Ouderen

In klinische onderzoeken met RIXUBIS zijn geen patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen. Het is niet bekend of zij anders reageren dan jongere patiënten. Net als voor elke andere patiënt, moet de dosering voor oudere patiënten individueel worden vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van humane stollingsfactor IX (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal gegevens betreffende het gebruik van factor IX bij zwangere vrouwen. Er werden geen studies met factor IX uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Factor IX mag uitsluitend tijdens de zwangerschap en de periode waarin borstvoeding wordt gegeven worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of factor IX/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van factor IX op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

RIXUBIS heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) zijn in zeldzame gevallen waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie, en zijn qua tijdstip in nauwe samenhang opgetreden met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4).

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na een poging tot immuuntolerantie-inductie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een geschiedenis van allergische reacties.

Zeer zelden werd de ontwikkeling van antistoffen tegen hamsterproteïnen met gerelateerde overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX. Indien zich dergelijke remmers ontwikkelen, kan de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische reactie. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd centrum voor hemofilie.

Na toediening van factor IX-producten bestaat een mogelijk risico op trombo-embolische voorvallen, met hoger risico bij minder zuivere preparaten. Gebruik van minder zuivere factor IX-producten is in verband gebracht met het optreden van myocardinfarct, uitgezaaide intravasculaire stolling, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van heel zuivere factor IX is zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

Gedurende klinische onderzoeken met RIXUBIS bij 99 patiënten die ten minste eenmaal werden blootgesteld aan RIXUBIS, werden in totaal 5 bijwerkingen gemeld. De bijwerkingen in de volgende

tabel zijn gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Geneesmiddelenbijwerkingen gerapporteerd uit klinisch onderzoek en spontane meldingen		
Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie per patiënt
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^{a)}	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in extremiteit	Vaak

a) Bijwerking wordt hieronder toegelicht.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Allergische reacties manifesteerden zich als dyspneu, pruritus, gegeneraliseerde urticaria en rash.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over niet eerder behandelde patiënten, aangezien uitsluitend eerder behandelde patiënten aan de klinische onderzoeken hebben deelgenomen; in deze risicogroep is dan ook geen immunogeniciteitonderzoek uitgevoerd naar de ontwikkeling van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De effecten van hogere doses RIXUBIS dan aanbevolen zijn niet gekenschetst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische geneesmiddelen, bloedstollingsfactor IX.
ATC-code: B02BD04.

Werkingsmechanisme

RIXUBIS bevat recombinante stollingsfactor IX (nonacog-gamma). Factor IX is een glycoproteïne bestaande uit één enkele keten met een moleculaire massa van ongeveer 68.000 Dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor en wordt gesynthetiseerd in de lever. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in de intrinsieke stollingsroute en door factor VII/weefselfactorcomplex in de extrinsieke route. De geactiveerde factor IX, in combinatie met de geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Geactiveerde factor X converteert protrombine in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel ontstaat.

Farmacodynamische effecten

Hemofilie B is een erfelijke, geslachtsgebonden aandoening van de bloedstolling als gevolg van verlaagde factor IX-niveaus en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de plasmaniveaus van factor IX verhoogd, waardoor tijdelijke correctie van de factor IX-deficiëntie en correctie van de bloedingsneigingen mogelijk worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Profylaxe en controle van bloedingen bij eerder behandelde patiënten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid van RIXUBIS werd geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd deel van een gecombineerd fase-1/3-onderzoek bij in totaal 73 mannelijke, eerder behandelde patiënten (PTP's) tussen 12 en 59 jaar, die RIXUBIS kregen toegediend als profylaxe en/of als behandeling naar behoefte van bloedingen. Alle patiënten hadden ernstige (factor IX-niveau <1%) of matig ernstige (factor IX-niveau ≤2%) hemofilie B. Negenenvijftig PTP's kregen RIXUBIS toegediend als profylaxe. Zesenvijftig van deze PTP's die RIXUBIS gedurende ten minste 3 maanden kregen toegediend, werden opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid bij profylaxe. Nog eens 14 PTP's kregen RIXUBIS toegediend voor de behandeling van alleen bloedingen. Patiënten in het cohort met behandeling naar behoefte moesten ten minste 12 gedocumenteerde bloedingen waarvoor behandeling nodig was hebben gehad binnen 12 maanden voorafgaand aan de deelname. De gemiddelde behandelingsduur in het cohort met behandeling naar behoefte was 3,5±1,00 maanden (mediaan 3,4, variërend van 1,2 tot 5,1 maanden), het gemiddelde totale aantal bloedingen per jaar (ABR) was 33,9±17,37 met een mediaan van 27,0, variërend van 12,9 tot 73,1.

De mediaan van het ABR voor profylaxe met RIXUBIS was voor alle bloedingen 2,0, voor spontane bloedingen 0,0 en voor gewrichtsbloedingen 0,0. 24 patiënten (42,9%) kregen geen enkele bloeding.

In totaal werden 249 bloedingen behandeld met RIXUBIS, waarvan 197 gewrichtsbloedingen en 52 niet-gewrichtsbloedingen (weke delen, spier, lichaamsholte, intracraniaal en overig). Van in totaal 249 bloedingen, waren 163 bloedingen matig, 71 mild en 15 ernstig. De behandeling werd individueel vastgesteld op basis van de ernst, de oorzaak en de plaats van de bloeding. Van de in totaal 249 bloedingen, werd het grootste deel (211; 84,7%) behandeld met 1-2 infusies. De hemostatische werkzaamheid werd nadat een bloeding was gestopt in 96% van alle behandelde bloedingen beoordeeld als uitstekend of goed.

Profylaxe en controle van bloedingen bij PTP's jonger dan 12 jaar:

De werkzaamheid van RIXUBIS werd geëvalueerd in een gecombineerd fase-2/3-onderzoek bij in totaal 23 mannelijke PTP's tussen 1,8 en 11,8 jaar (mediane leeftijd 7,10 jaar), met 11 patiënten in de leeftijd van < 6 jaar, die RIXUBIS kregen toegediend als profylaxe en als behandeling van bloedingen. Alle patiënten hadden ernstige (factor IX-niveau <1%) of matig ernstige (factor IX-niveau ≤2%) hemofilie B. Alle 23 patiënten kregen een profylactische behandeling met RIXUBIS gedurende minimaal 3 maanden en werden opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid van profylaxe.

De mediaan van het ABR was 2,0 voor spontane bloedingen en 0,0 voor gewrichtsbloedingen. Negen patiënten (39,1%) kregen geen enkele bloeding.

In totaal 26 bloedingen werden behandeld met RIXUBIS. Daarvan waren 23 bloedingen het gevolg van letsel, 2 bloedingen waren spontaan en 1 bloeding was van onbekende oorsprong. 19 bloedingen waren niet-gewrichtsbloedingen (weke delen, spier, lichaamsholte, intracraniaal en overig) en 7 bloedingen waren gewrichtsbloedingen, waarvan 1 bloeding een bloeding in een doelgewricht betrof. Van de 26 bloedingen, waren 15 bloedingen mild, 9 matig en 2 ernstig. Behandeling werd individueel vastgesteld op basis van de ernst, de oorzaak en de plaats van de bloeding. De meeste bloedingen (23; 88,5%) werden behandeld met 1-2 infusies. De hemostatische werkzaamheid werd nadat een bloeding was gestopt in 96,2% van alle behandelde bloedingen beoordeeld als uitstekend of goed.

Perioperatieve behandeling:

De veiligheid en werkzaamheid in de perioperatieve setting werd geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd, multicenter, prospectief fase-3-onderzoek met RIXUBIS bij mannelijke PTP's met ernstige en matige hemofilie B. De werkzaamheidsanalyse volgens protocol behelst 37 chirurgische ingrepen uitgevoerd bij 27 patiënten tussen 17 en 57 jaar die een grote of kleine chirurgische, tandheelkundige of andere invasieve verrichting hebben ondergaan. Twintig ingrepen waren zwaar, waaronder 13 orthopedische en 3 tandheelkundige ingrepen. 17 ingrepen, waaronder 10 tandextracties, werden als klein beschouwd. Patiënten die zware chirurgische ingrepen ondergingen, moesten een farmacokinetische (FK) evaluatie ondergaan. De dosis voor alle patiënten werd bepaald op basis van hun meest recente individuele incrementele recovery. De aanbevolen initiële oplaaddosis RIXUBIS moest waarborgen dat tijdens de chirurgische ingreep een factor IX-activiteit van 80-100% voor zware ingrepen en 30-60% voor kleine ingrepen gehandhaafd bleef. RIXUBIS werd toegediend als bolusinfusie.

Hemostase bleef gedurende de duur van het onderzoek gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met RIXUBIS als behandeling en profylaxe van bloeding bij hemofilie B bij niet eerder behandelde patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eerder behandelde patiënten van 12 jaar en ouder:

Een gerandomiseerd, blind, gecontroleerd, farmacokinetisch cross-over-onderzoek met RIXUBIS en een comparator werd uitgevoerd bij mannelijke patiënten zonder bloedingen (in de leeftijd van ≥ 15 jaar) als onderdeel van het gecombineerde, centrale fase-1/3-onderzoek. De patiënten kregen een van de producten toegediend via een enkelvoudige intraveneuze infusie. De gemiddelde ($\pm$ SD) en mediane dosis RIXUBIS in deze analyseset volgens protocol ($n=25$) was respectievelijk $74,69 \pm 2,37$ en $74,25$ IE/kg, met een bereik van $71,27$ tot $79,38$ IE/kg. De farmacokinetische parameters werden berekend op basis van metingen van de factor IX-activiteit in bloedmonsters die werden verkregen tot maximaal 72 uur na elke infusie.

De farmacokinetische evaluatie van RIXUBIS werd herhaald in een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek met RIXUBIS bij mannelijke patiënten die deelnamen aan het initiële farmacokinetische cross-over-onderzoek en een profylactische behandeling kregen met RIXUBIS gedurende 26 ± 1 weken (gemiddelde $\pm$ SD) en in totaal ten minste 30 behandelingsdagen (ED) met RIXUBIS hadden. De RIXUBIS-dosis in het herhaalde farmacokinetische onderzoek varieerde van $64,48$ tot $79,18$ IE/kg ($n=23$).

Farmacokinetische parameters voor evalueerbare patiënten (analyse volgens protocol) staan vermeld in de onderstaande tabel.

Parameter	RIXUBIS Initieel cross-over-onderzoek (N=25)	RIXUBIS Herhaalde evaluatie (N=23)
AUC _{0-72 u} (IE.u/dl) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl:IE/kg) ^b Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Halfwaardetijd (uur) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (IE/dl) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Gemiddelde verblijftijd (MRT, uur) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	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) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Klaring (dl/(kg.u)) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

^a Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf 0-72 uur na infusie.

^b Berekend als (C_{max}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{max} de maximale factor IX-meting na infusie is.

^c Het distributievolume in evenwichtstoestand

Incrementele recovery op 30 minuten na infusie is vastgesteld voor alle patiënten in het gecombineerde fase-1/3-onderzoek op blootstellingsdag 1, bij bezoeken in week 5, 13 en 26, en bij afronding of beëindiging van het onderzoek, indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26. De gegevens tonen aan dat de incrementele recovery in de loop van de tijd consistent is (zie onderstaande tabel).

	Blootstellings- dag 1 (N=73)	Week 5 (N=71)	Week 13 (N=68)	Week 26 (N=55)	Bij afronding/ beëindiging van het onderzoek^b (N=23)
Incrementele recovery 30 min na infusie (IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	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 Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

^b Indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26.

Pediatrische patiënten (PTP's jonger dan 12 jaar)

Alle 23 mannelijke patiënten ondergingen een eerste farmacokinetische evaluatie van RIXUBIS in een toestand zonder bloedingen als onderdeel van het gecombineerde fase-2/3-onderzoek bij kinderen. Patiënten werden gerandomiseerd naar een van de twee bloedafnamessequenties, om patiënten veelvuldige bloedafnamen te besparen. De gemiddelde ($\pm$ SD) en de mediane dosis RIXUBIS in de volledige analyseset (n=23) was respectievelijk $75,50 \pm 3,016$ en $75,25$ IE/kg, met een bereik van 70,0 tot 83,6 IE/kg. De farmacokinetische parameters werden berekend op basis van metingen van de factor IX-activiteit in bloedmonsters die werden verkregen tot maximaal 72 uur na de infusie.

Farmacokinetische parameters voor alle patiënten (volledige analyseset) staan vermeld in de onderstaande tabel.

Parameter	< 6 jaar (N=11)	6 - < 12 jaar (N=12)	Alle (N=23)
AUC _{inf} (IE.u/dl) ^a Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488-947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730-1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488-1138)
Halfwaardetijd (uur) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$27,67 \pm 2,66$ 27,28 (24,0-32,2)	$23,15 \pm 1,58$ 22,65 (21,8-27,4)	$25,31 \pm 3,13$ 24,48 (21,8-32,2)
Gemiddelde verblijftijd (MRT, uur) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$30,62 \pm 3,27$ 30,08 (26,2-36,2)	$25,31 \pm 1,83$ 24,74 (23,7-30,3)	$27,85 \pm 3,73$ 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$3,22 \pm 0,52$ 3,16 (2,65-4,42)	$2,21 \pm 0,32$ 2,185 (1,70-2,70)	$2,7 \pm 0,67$ 2,69 (1,70-4,42)
Klaring (dl/(kg.u)) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$0,1058 \pm 0,01650$ 0,1050 (0,081-0,144)	$0,0874 \pm 0,01213$ 0,0863 (0,069-0,108)	$0,0962 \pm 0,01689$ 0,0935 (0,069-0,144)

^a Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf 0 uur tot oneindig.

^b Het distributievolume in evenwichtstoestand

Incrementele recovery op 30 minuten na infusie is vastgesteld voor alle patiënten in het gecombineerde fase-2/3-onderzoek bij de eerste farmacokinetische evaluatie (blootstellingsdag 1), bij bezoeken in week 5, 13 en 26, en bij afronding of beëindiging van het onderzoek, indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26. De gegevens tonen aan dat de incrementele recovery in de loop van de tijd in alle pediatrische leeftijdsgroepen consistent is. Zie de volgende tabellen.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, beide pediatrische leeftijdsgroepen:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=22)	Week 5 Alle (N=23)	Week 13 Alle (N=21)	Week 26 Alle (N=21)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$0,67 \pm 0,16$ 0,69 (0,31 – 1,00)	$0,68 \pm 0,12$ 0,66 (0,48 – 0,92)	$0,71 \pm 0,13$ 0,66 (0,51-1,00)	$0,72 \pm 0,15$ 0,734 (0,51-1,01)

^a Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, pediatrische patiënten in de leeftijd van < 6 jaar:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=10)	Week 5 Alle (N=11)	Week 13 Alle (N=10)	Week 26 Alle (N=10)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	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 Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=12)	Week 5 Alle (N=12)	Week 13 Alle (N=11)	Week 26 Alle (N=11)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	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 Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

RIXUBIS had geen trombogene effect bij een dosis van 750 IE/kg in een konijnenmodel voor stase (Wessler-test).

RIXUBIS tot maximaal 450 IE/kg veroorzaakte geen klinische, respiratoire of cardiovasculaire bijwerkingen bij Java-aperen.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniciteit, verminderde vruchtbaarheid en ontwikkeling van de foetus.

RIXUBIS werd goed verdragen in toxiciteitonderzoeken met een enkelvoudige dosis en herhaalde doses bij muizen, ratten en Java-aperen tot maximale doses van 7500 IE/kg (enkelvoudige dosis) en 750 IE/kg (herhaalde toediening).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose

Mannitol

Natriumchloride

Calciumchloride

L-histidine

Polysorbaat 80

Oplosmiddel

Gesteriliseerd water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Voor dit product mogen alleen plastic luerlock-spuiten worden gebruikt. Onjuiste dosering kan voorkomen als gevolg van adsorptie van humane stollingsfactor IX in de interne oppervlakken van bepaalde infusiehulpmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij een temperatuur beneden de 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik

Eén verpakking bevat een injectieflacon met poeder (type I-glas) met een stop (butylrubber) en een flip-offafsluiting, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber of bromobutylrubber) en een flip-offafsluiting, en een reconstitutiehulpmiddel zonder naald (BAXJECT II).

Verpakkingsgrootte van 1 verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

RIXUBIS moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde oplosmiddel.

- Gebruik voor de reconstitutie alleen het oplosmiddel en het reconstitutiehulpmiddel (BAXJECT II) die in de verpakking worden meegeleverd.
- Voor de toediening is gebruik van een luerlock-spuit vereist.
- Niet gebruiken als het BAXJECT II-hulpmiddel, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.

Reconstitutie

Pas een aseptische techniek toe

1. Als het product in de koelkast is opgeslagen, neemt u de injectieflacon met het RIXUBIS-poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15°C en 30°C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Verwijder de dop van de injectieflacon met het poeder en van de injectieflacon met het oplosmiddel.
4. Reinig de stoppen met een alcoholdoekje. Zet de injectieflacons op een vlak en schoon oppervlak.
5. Open de BAXJECT II-verpakking door de papieren beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Fig. a). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. b). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II zitten.

- De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met RIXUBIS. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met RIXUBIS (Fig. c).
- Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost. Het product lost snel op (binnen 2 minuten). Controleer of het RIXUBIS-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Gereconstitueerde geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Fig. a

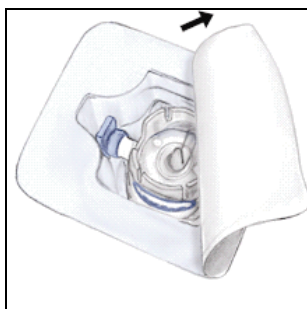


Fig. b

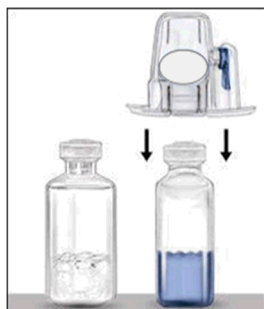


Fig. c



Het preparaat na reconstitutie niet opnieuw in de koelkast bewaren.
Meteen gebruiken.

Toedienen

Pas een aseptische techniek toe

- Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT II. **Geen lucht opzuigen in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II (Fig. d).
- Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Fig. e).
- Koppel de spuit los.
- Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid die de patiënt geen ongemak bezorgt en die maximaal 10 ml per minuut mag bedragen.

Fig. d

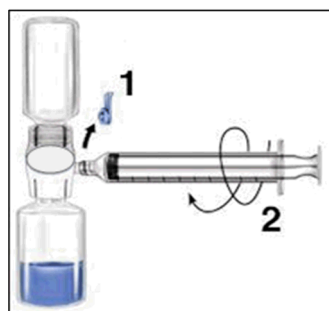
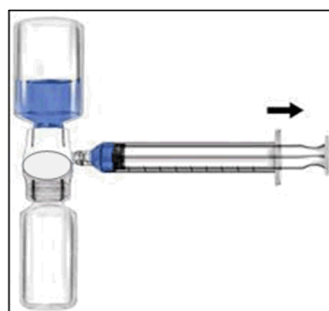


Fig. e



Het wordt ten eerste aanbevolen om altijd wanneer u een dosis RIXUBIS gebruikt, de naam en het batchnummer van het product te noteren om bij te houden welke producten en productbatches u gebruikt heeft.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2014
Datum van laatste verlenging: 14 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE nonacog-gamma, ongeveer 50 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, sucrose, calciumchloride, histidine, mannitol, polysorbaat 80.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel, 1 BAXJECT II-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIXUBIS 250

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

RIXUBIS 250 IE poeder voor injectie
nonacog-gamma
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE nonacog-gamma, ongeveer 100 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, sucrose, calciumchloride, histidine, mannitol, polysorbaat 80.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel, 1 BAXJECT II-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIXUBIS 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

RIXUBIS 500 IE poeder voor injectie
nonacog-gamma
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE nonacog-gamma, ongeveer 200 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, sucrose, calciumchloride, histidine, mannitol, polysorbaat 80.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel, 1 BAXJECT II-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIXUBIS 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

RIXUBIS 1000 IE poeder voor injectie
nonacog-gamma
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1000 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2000 IE nonacog-gamma, ongeveer 400 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, sucrose, calciumchloride, histidine, mannitol, polysorbaat 80.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel, 1 BAXJECT II-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIXUBIS 2000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

RIXUBIS 2000 IE poeder voor injectie
nonacog-gamma
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2000 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3000 IE nonacog-gamma, ongeveer 600 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, sucrose, calciumchloride, histidine, mannitol, polysorbaat 80.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel, 1 BAXJECT II-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIXUBIS 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

RIXUBIS 3000 IE poeder voor injectie
nonacog-gamma
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3000 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON VOOR HET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is RIXUBIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is RIXUBIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

RIXUBIS bevat de werkzame stof nonacog-gamma en is een stollingsfactor IX-product dat is vervaardigd met behulp van recombinant-DNA-technologie. Factor IX is een normaal bestanddeel van het menselijk bloed dat nodig is voor effectieve bloedstolling. RIXUBIS wordt gebruikt voor patiënten met hemofilie B (een erfelijke bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor IX). Het werkt als vervanger van de ontbrekende factor IX, waardoor het bloed van de patiënt weer kan stollen.

RIXUBIS wordt gebruikt voor de behandeling of preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie B in elke leeftijdsgroep.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamsterproteïnen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

RIXUBIS kan allergie-achtige overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Stop de infusie en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek spoedeisende medische hulp als u vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties of allergische reacties ervaart, zoals galbulten, huiduitslag, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, lage bloeddruk of anafylaxie (ernstige allergische reactie die moeite met slikken en/of ademen, een rood of gezwollen gelaat en/of handen kan veroorzaken). Het kan nodig zijn dat uw arts u vanwege deze reacties snel moet behandelen. Uw arts zal mogelijk ook een

bloedtest bij u afnemen om te zien of u activiteitneutraliserende antistoffen (remmers) tegen uw geneesmiddel heeft ontwikkeld, omdat remmers zich gelijktijdig met allergieën kunnen ontwikkelen. Patiënten met factor IX-remmers kunnen een verhoogd risico hebben op anafylaxie tijdens toekomstige behandeling met factor IX.

Vertel uw arts direct als uw bloeding niet stopt zoals verwacht of als u merkt dat u veel meer RIXUBIS moet gebruiken om een bloeding onder controle te houden. Uw arts zal een bloedtest bij u afnemen om te zien of u activiteitneutraliserende antistoffen (remmers) tegen RIXUBIS heeft ontwikkeld. Het risico op de ontwikkeling van remmers is het grootst bij patiënten die nooit eerder zijn behandeld met een factor IX-vervangend geneesmiddel of in de vroege fase van een behandeling, d.w.z. bij kleine kinderen.

De aanmaak van factor IX in het lichaam wordt geregeld door het factor IX-gen. Bij patiënten die een specifieke factor IX-genmutatie hebben, zoals een aanzienlijke deletie, worden vaker factor IX-remmers aangetroffen en ontstaan vaker allergische reacties in de vroege fase van toediening van een factor IX-concentraat. Indien bekend is dat u een dergelijke mutatie heeft, zal uw arts u nauwlettend observeren op tekenen van een allergische reactie.

Informeer uw arts ook als u lijdt aan een lever- of hartaandoening of als u recentelijk een zware chirurgische ingreep heeft ondergaan, omdat hierdoor een verhoogd risico bestaat op complicaties bij de bloedstolling (coagulatiecomplicaties).

Het optreden van nieraandoeningen (nefrotisch syndroom) is gemeld na toediening van hoge doses factor IX aan hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reacties.

Het wordt ten zeerste aanbevolen om altijd wanneer u een dosis RIXUBIS gebruikt, de naam en het batchnummer van het product te noteren om bij te houden welke producten en productbatches u gebruikt heeft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast RIXUBIS nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Interacties van RIXUBIS met andere geneesmiddelen zijn niet bekend.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of u geeft borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Hemofilie B komt zeer zelden voor bij vrouwen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

RIXUBIS heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

RIXUBIS bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en uw dosis RIXUBIS ontvangt u echter mogelijk meer dan één injectieflacon. Hiermee moet rekening worden gehouden als u een natriumarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Behandeling met RIXUBIS wordt ingesteld door een arts die ervaren is in de zorg voor patiënten met hemofilie B.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal beslissen welke dosis RIXUBIS u krijgt toegediend. Deze dosis en de duur van de behandeling zullen afhangen van de ernst van uw factor IX-deficiëntie, van de locatie en de omvang van de bloeding, van uw klinische toestand en leeftijd, en van hoe snel uw lichaam factor IX verbruikt, wat regelmatig moet worden gecontroleerd.

RIXUBIS wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie (IV) na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde oplosmiddel door uw arts of verpleegkundige. RIXUBIS kan ook als injectie worden toegediend door uzelf of door iemand anders, maar alleen na adequate training.

Reconstitutie en toediening

- Gebruik voor de reconstitutie alleen het oplosmiddel en het reconstitutiehulpmiddel (BAXJECT II) die in de verpakking worden meegeleverd.
- Voor de toediening is gebruik van een luerlock-spuut vereist.
- Niet gebruiken als het BAXJECT II-hulpmiddel, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.

Reconstitutie

Pas een aseptische techniek toe

1. Als het product in de koelkast is opgeslagen, neemt u de injectieflacon met het RIXUBIS-poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15°C en 30°C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Verwijder de dop van de injectieflacon met het poeder en van de injectieflacon met het oplosmiddel.
4. Reinig de stoppen met een alcoholdoekje. Zet de injectieflacons op een vlak en schoon oppervlak.
5. Open de BAXJECT II-verpakking door de papieren beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Fig. a). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. b). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II zitten.
7. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met RIXUBIS. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met RIXUBIS (Fig. c).
8. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost. Het product lost snel op (binnen 2 minuten). Controleer of het RIXUBIS-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Gereconstitueerde geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Fig. a

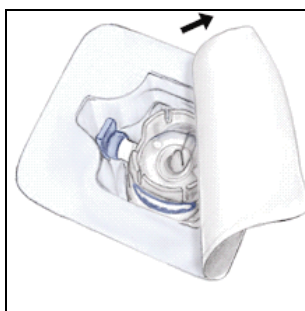
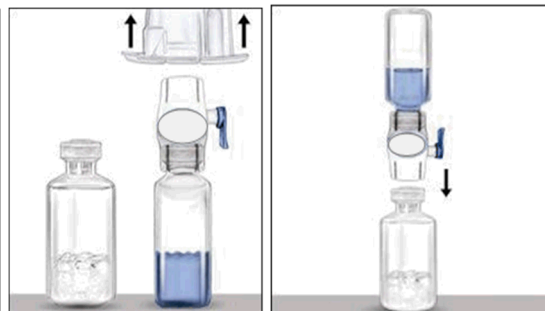


Fig. b



Fig. c



Het preparaat na reconstitutie niet opnieuw in de koelkast bewaren.
Meteen gebruiken.

Toedienen

Pas een aseptische techniek toe

1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT II. **Geen lucht opzuigen in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II (Fig. d).
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Fig. e).
3. Koppel de spuit los.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid die de patiënt geen ongemak bezorgt en die maximaal 10 ml per minuut mag bedragen.

Fig. d

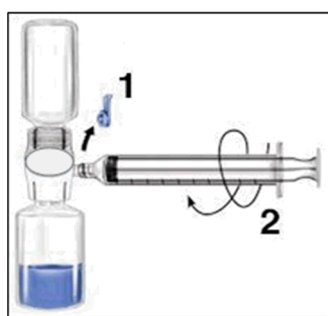
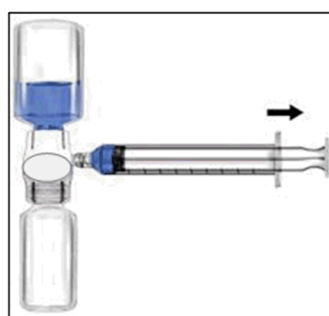


Fig. e



Het wordt ten eerste aanbevolen om altijd wanneer u een dosis RIXUBIS gebruikt, de naam en het batchnummer van het product te noteren om bij te houden welke producten en productbatches u gebruikt heeft.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik RIXUBIS altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Raadpleeg bij twijfel uw arts. Als u meer RIXUBIS heeft geïnjecteerd dan aangeraden, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien een volgende injectie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van RIXUBIS niet zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

RIXUBIS kan allergie-achtige overgevoelighedsreacties veroorzaken. Dergelijke reacties zijn onder meer een branderig en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, blozen, lethargie, rusteloosheid, tintelen, galbulten, jeuk en huiduitslag, lage bloeddruk, snelle hartslag, beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, zwelling in de keel, anafylaxie (ernstige allergische reactie), hoofdpijn, misselijkheid en braken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u dergelijke bijwerkingen krijgt. Het kan nodig zijn dat uw arts deze bijwerkingen snel behandelt (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van RIXUBIS:

Bijwerkingen die vaak voorkomen (bij maximaal 1 op de 10 patiënten)

- veranderde smaak
- pijn in ledematen

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties (overgevoeligheid)

Problemen door overmatige bloedstolling (trombo-embolische voorvallen) zijn niet waargenomen bij dit product, maar kunnen wel met andere factor IX-producten optreden. Hiertoe kunnen behoren hartaanval, bloedstolsels in de aders of bloedstolsels in de longen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Gebruik RIXUBIS niet als de oplossing niet helder en kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nonacog-gamma (recombinant humane stollingsfactor IX). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 IE, overeenkomend met een concentratie van 50, 100, 200, 400 of 600 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, mannitol, natriumchloride, calciumchloride, L-histidine, polysorbaat 80.

Injectieflacon met oplosmiddel: 5 ml gesteriliseerd water voor injecties.

Hoe ziet RIXUBIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

RIXUBIS wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

De inhoud van de verpakking is:

- één injectieflacon met RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 of 3000 IE poeder in een glazen injectieflacon met rubberen stop
- één injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor injecties in een glazen injectieflacon met rubberen stop
- één BAXJECT II (reconstitutiehulpmiddel zonder naald)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Controle tijdens de behandeling

Aangeraden wordt om gedurende de hele duur van de behandeling op geëigende wijze de factor IX-niveaus te bepalen en te gebruiken als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor IX, en bijvoorbeeld verschillende halfwaarde- en hersteltijden hebben. Indien de dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn. Nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) is onmisbaar, vooral in het geval van grote chirurgische ingrepen.

Om er zeker van te zijn dat de gewenste concentratie van factor IX-activiteit in plasma is bereikt, wordt een zorgvuldige controle aan de hand van een geschikte test van factor IX-activiteit in plasma aangeraden. Indien nodig dienen de dosis en de frequentie van de herhaalde infusies te worden aangepast. Wanneer een *in vitro* één-fase-stollingstest op basis van partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor het bepalen van factor IX-activiteit in de bloedmonsters van patiënten, kan het resultaat van factor IX-activiteit significant worden beïnvloed door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Dit is met name van belang bij het wisselen van laboratorium en/of reagens voor de test.

Dosering

Dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, de locatie en de omvang van de bloedingen, de klinische toestand en de leeftijd van de patiënt, en de farmacokinetische parameters van factor IX, zoals incrementele recovery en halfwaardetijd.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt in procenten (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid factor IX-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

Volwassen patiënten

Behandeling naar behoefte:

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet stijgen met 0,9 IE/dl (gaande van 0,5 tot 1,4 IE/dl) of 0,9% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten van 12 jaar of ouder (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Vereiste} & = & \text{lichaamsgewicht} & \times & \text{gewenste stijging van} & \times & \text{reciproque van} \\ \text{aantal IE} & & \text{(kg)} & & \text{factor IX (\% of (IE/dl))} & & \text{waargenomen recovery} \\ & & & & & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Voor een incrementele recovery van 0,9 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten altijd worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid in individuele gevallen.

In het geval van de volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-activiteit (%) of (IE/dl)	Frequentie van toediening (uren)/Therapieduur (dagen)
<u>Bloeding</u> Beginnende hemartrose, spierbloeding of bloeding in de mondholte	20 – 40	Herhaal de infusie om de 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematoom	30 – 60	Herhaal de infusie om de 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60 – 100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
<u>Chirurgische ingreep</u> Kleine ingrepen, waaronder tandextracties	30 – 60	Om de 24 uur, ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
<u>Zware ingrepen</u>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandelen gedurende ten minste 7 dagen om de factor IX-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Vooraf bij zware ingrepen en levensbedreigende bloedingen is het belangrijk de substitutietherapie zorgvuldig te controleren.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B, bedragen de gebruikelijke doses voor patiënten van 12 jaar en ouder 40 tot 60 IE factor IX per kilogram lichaamsgewicht met intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bleedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.

Continue infusie

RIXUBIS mag niet door middel van continue infusie worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud:

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar.

Patiënten jonger dan 12 jaar:

Behandeling naar behoefte

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet stijgen met 0,7 IE/dl (gaande van 0,31 tot 1,0 IE/dl) of 0,7% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten jonger dan 12 jaar (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Patiënten jonger dan 12 jaar:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Vereiste} & = & \text{lichaamsgewicht} & \times & \text{gewenste stijging van} & \times & \text{reciproque van} \\ \text{aantal IE} & & (\text{kg}) & & \text{factor IX (\%)} \text{ of (IE/dl)} & & \text{waargenomen recovery} \\ & & & & & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Voor een incrementele recovery van 0,7 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Vereiste} & = & \text{lichaamsgewicht} & \times & \text{gewenste stijging van} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{aantal IE} & & (\text{kg}) & & \text{factor IX (\%)} \text{ of (IE/dl)} & & \end{array}$$

Dezelfde tabel als voor volwassenen kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens chirurgische ingrepen (zie boven):

Profylaxe:

Het aanbevolen dosisbereik voor pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar is 40 tot 80 IE/kg bij intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bloedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.