

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

RIXUBIS 250 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 500 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 1000 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 2000 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RIXUBIS 250 UI pó e solvente para solução injetável

Um frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de nonacog gama, fator IX de coagulação recombinante humano (rADN), correspondente a uma concentração de 50 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

RIXUBIS 500 UI pó e solvente para solução injetável

Um frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de nonacog gama, fator IX de coagulação recombinante humano (rADN), correspondente a uma concentração de 100 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

RIXUBIS 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Um frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de nonacog gama, fator IX de coagulação recombinante humano (rADN), correspondente a uma concentração de 200 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

RIXUBIS 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Um frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de nonacog gama, fator IX de coagulação recombinante humano (rADN), correspondente a uma concentração de 400 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

RIXUBIS 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Um frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de nonacog gama, fator IX de coagulação recombinante humano (rADN), correspondente a uma concentração de 600 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

A potência (UI) é determinada através do ensaio de coagulação em passo único da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de RIXUBIS é, aproximadamente, 200-390 UI/mg de proteína.

Nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante) é uma glicoproteína purificada de cadeia simples com 415 aminoácidos. É produzido por tecnologia de ADN recombinante numa linha celular de ovário de hamster chinês (CHO).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Um frasco para injetáveis contém 19 mg de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.
O pó é de cor branca ou esbranquiçada. O solvente é transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragia em doentes com hemofilia B (deficiência congênita de fator IX).

RIXUBIS é indicado para doentes de todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve supervisionado por um médico com experiência no tratamento de hemofilia.

Monitorização do tratamento

A determinação adequada dos níveis de fator IX é recomendada ao longo do tratamento para servir de orientação sobre a dose a administrar e a frequência de perfusões repetidas. A resposta ao fator IX pode variar entre doentes individuais, demonstrando valores de semivida e recuperação diferentes. Pode ser necessário ajustar as doses baseadas no peso corporal em doentes com peso baixo ou excesso de peso. Particularmente no caso de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável a monitorização precisa da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade de fator IX no plasma).

Para assegurar que foi atingido o nível pretendido de atividade do fator IX no plasma, recomenda-se uma monitorização atenta com um ensaio de atividade do fator IX adequado e, se necessário, a realização de ajustes adequados à dose e frequência de perfusões repetidas. Ao utilizar um ensaio de coagulação em passo único baseado no tempo da tromboplastina (aPTT) *in vitro* para determinar a atividade do fator IX em amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser afetados significativamente pelo tipo de reagente aPTT utilizado e pela norma de referência utilizada no ensaio. Este aspeto é especialmente importante ao mudar o laboratório e/ou os reagentes utilizados nos ensaios.

Posologia

A dose e duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia, da condição clínica e idade do doente, assim como dos parâmetros farmacocinéticos do fator IX como, por exemplo, recuperação incremental e semivida.

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), em relação à norma atual da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa em percentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (em relação à norma internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional de atividade do fator IX é equivalente a essa quantidade de fator IX em 1 ml de plasma humano normal.

População adulta

Tratamento mediante necessidade:

O cálculo da dose necessária de fator IX é baseado na observação empírica de que 1 Unidade Internacional de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator IX no plasma em 0,9 UI/dl (intervalo entre 0,5 e 1,4 UI/dl) ou 0,9% de atividade normal em doentes com pelo menos 12 anos de idade (para obter mais informações, ver secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & \text{valor recíproco da} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \text{recuperação observada} \\ & & & & \text{(\% ou (UI/dl))} & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Para obter uma recuperação incremental de 0,9 UI/dl por UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\text{Unidades necessárias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de fator IX pretendido (\% ou UI/dl)} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

A quantidade administrada e a frequência da administração devem sempre ser orientadas para a eficácia clínica no caso específico.

Caso ocorram os eventos hemorrágicos seguintes, a atividade de fator IX não deve descer abaixo do nível indicado de atividade no plasma (em % do nível normal ou em UI/dl) no período correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada para orientar o doseamento durante episódios hemorrágicos e cirurgia:

Grau da hemorragia/Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator IX necessário (% ou UI/dl)	Frequência de doses (horas)/Duração da terapia (dias)
<u>Hemorragia</u> Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou oral	20 – 40	Repetir de 24 em 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o nível de dor indicar a resolução do episódio hemorrágico ou até alcançar a cicatrização.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão de 24 em 24 horas durante pelo menos 3 – 4 dias até a dor e incapacidade aguda estarem resolvidas.
Hemorragias potencialmente fatais.	60 – 100	Repetir a perfusão a cada 8-24 horas até o risco estar resolvido.
<u>Cirurgia</u> Pequena cirurgia, incluindo extração dentária	30 – 60	De 24 em 24 horas, pelo menos 1 dia, até alcançar a cicatrização.
<u>Grande cirurgia</u>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a perfusão a cada 8-24 horas até obter uma cicatrização adequada da ferida e, em seguida, proceder à terapia durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator IX entre 30% e 60% (UI/dl).

A monitorização atenta da terapia de substituição é especialmente importante em casos de grande cirurgia ou hemorragias potencialmente fatais.

Profilaxia

Na profilaxia a longo prazo contra hemorragias em doentes com hemofilia B grave, as doses típicas são de 40 a 60 UI de fator IX por quilograma de peso corporal com intervalos de 3 a 4 dias para doentes com mais de 12 anos de idade. Em alguns casos, dependendo da farmacocinética, idade, fenótipo de hemorragia e atividade física do doente específico, podem ser necessários intervalos de dose mais curtos ou doses mais elevadas.

Perfusão contínua

Não administrar RIXUBIS por perfusão contínua.

População pediátrica

Doentes entre os 12 e os 17 anos de idade:

A posologia é idêntica para os adultos e para a população pediátrica entre os 12 e os 17 anos de idade.

Doentes com menos de 12 anos de idade:

Tratamento mediante necessidade

O cálculo da dose necessária de fator IX é baseado na observação empírica de que 1 Unidade Internacional de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator IX no plasma em 0,7 UI/dl (intervalo entre 0,31 e 1,0 UI/dl) ou 0,7% de atividade normal em doentes com menos de 12 anos de idade (para obter mais informações, ver secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

Doentes com menos de 12 anos de idade

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & \text{valor recíproco da} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \text{recuperação observada} \\ & & & & \text{(\% ou (UI/dl))} & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Para obter uma recuperação incremental de 0,7 UI/dl por UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \\ & & & & \text{(\% ou (UI/dl))} & & \end{array}$$

A tabela aplicável a adultos também pode ser utilizada neste caso para orientar o doseamento durante episódios hemorrágicos e cirurgia (ver acima).

Profilaxia

O intervalo de dose recomendado para doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade é 40 a 80 UI/kg com intervalos de 3 a 4 dias. Em alguns casos, dependendo da farmacocinética, idade, fenótipo de hemorragia e atividade física do doente específico, podem ser necessários intervalos de dose mais curtos ou doses mais elevadas.

Modo de administração

Via intravenosa.

Em caso de auto-administração ou administração por um prestador de cuidados de saúde, é necessário ter a formação adequada.

RIXUBIS deve ser administrado a uma taxa que assegura o conforto do doente, até 10 ml/min no máximo.

Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor, livre de partículas estranhas e tem um pH entre 6,8 e 7,2. A osmolalidade é superior a 240 m osmol/kg.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Apenas devem ser utilizadas seringas luer-lock de plástico com este produto.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com RIXUBIS. Este produto contém vestígios de proteínas de hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes e os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a interromper o uso do medicamento imediatamente e contactar um médico. Os doentes devem ser informados acerca dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto torácico, pieira, hipotensão e anafilaxia.

O risco é maior durante as fases iniciais da primeira exposição a concentrados de fator IX em doentes sem tratamento prévio (DSTP), sobretudo em doentes com mutações genéticas de alto risco. Existem dados documentados que indicam uma associação entre a ocorrência de um inibidor do fator IX e reações alérgicas, sobretudo em doentes com mutações genéticas de alto risco. Por este motivo, os doentes que apresentarem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor.

Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento médico padronizado para choque.

Inibidores

Após tratamento repetido com produtos de fator IX de coagulação humano (rADN), os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores), os quais devem ser quantificados em unidades Bethesda (BU) utilizando os testes biológicos adequados.

Existem dados documentados que indicam uma correlação entre a ocorrência de um inibidor do fator IX e reações alérgicas. Por este motivo, os doentes que apresentarem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor. Tenha em atenção que os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um maior risco de anafilaxia com a exposição subsequente ao fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com concentrados de fator IX, as administrações iniciais de fator IX devem, conforme a avaliação clínica do médico responsável, ser realizadas sob observação médica e com acesso a cuidados médicos adequados para reações alérgicas.

Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica foi notificada após tentativa de indução de tolerância imunitária em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX.

Tromboembolia

Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, a vigilância clínica dos sinais iniciais de coagulopatia trombótica e de consumo deve ser iniciada com testes biológicos adequados sempre que este medicamento for administrado a doentes com doença hepática, a doentes no período pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes com risco de fenómenos trombóticos ou de coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, as vantagens do tratamento com RIXUBIS devem ser ponderadas contra o risco destas complicações.

Episódios cardiovasculares

A terapia de substituição com FIX pode aumentar o risco cardiovascular nos doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infeções locais, bacterémia e trombose no local de aplicação do cateter.

Considerações relacionadas com excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio". Dependendo do peso corporal e da posologia de RIXUBIS, os doentes

podem receber mais do que um frasco para injetáveis. Isto deve ser tido em consideração se o doente estiver numa dieta de sódio controlada.

Idosos

Os estudos clínicos de RIXUBIS não incluíram indivíduos com mais de 65 anos de idade. Não foi determinado se esta população tem uma reação diferente em comparação com indivíduos mais novos. Tal como é o caso para todos os doentes, a seleção de dose para um doente idoso deve ser individualizada.

População pediátrica

As advertências e precauções indicadas são aplicáveis a adultos e a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações entre os produtos de fator IX de coagulação humano (rADN) e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de fator IX em mulheres grávidas, ou a sua quantidade é limitada. Não foram efetuados estudos de reprodução com o fator IX em animais. O fator IX deve ser usado durante a gravidez e a amamentação apenas quando for claramente indicado.

Amamentação

Desconhece-se se o fator IX ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano.

Fertilidade

Não existem informações sobre os efeitos de fator IX na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

RIXUBIS não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas ocorrências raras de hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angiedema, sensação de ardor ou de picadas no local de perfusão, arrepios, afrontamento, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, pieira) com progressão, em alguns casos, para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos, estas reações progrediram para anafilaxia grave e ocorreram sensivelmente ao mesmo tempo que o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também 4.4).

A síndrome nefrótica foi notificada após tentativa de indução de tolerância imunitária em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e antecedentes de reações alérgicas.

O desenvolvimento de anticorpos contra a proteína de hamster, e reações de hipersensibilidade associadas, foi observado muito raramente.

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se estes inibidores ocorrerem, a condição manifesta-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que um centro especializado em hemofilia seja contactado.

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos após a administração de produtos de fator IX, com um risco maior para preparações de menor pureza. A utilização de produtos de fator IX de baixa pureza foi associada a ocorrências de enfarte do miocárdio, coagulação intravascular disseminada,

flebotrombose e embolia pulmonar. A utilização de fator IX de alta pureza apenas foi raramente associada a estas reações adversas.

Lista tabelada das reações adversas

Os estudos clínicos com RIXUBIS incluíram 99 indivíduos com, pelo menos, uma exposição a RIXUBIS e que notificaram um total de 5 reações adversas. A tabela seguinte utiliza a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (CSO e nível do termo padrão).

As frequências foram avaliadas de acordo com a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reações adversas a fármacos, de ensaios clínicos e relatórios espontâneos		
Classe de sistemas de órgãos da norma MedDRA	Reações adversas	Frequência por doente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ^{a)}	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores nas extremidades	Frequente

a) Reação adversa ao medicamento explicada na secção abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

As reações do tipo alérgico manifestaram-se como dispneia, prurido, urticária generalizada e erupção cutânea.

População pediátrica

Prevê-se que a frequência, tipo e gravidade de reações adversas em crianças sejam semelhantes ao observado em adultos. No entanto, não existem dados sobre doentes sem tratamento prévio, uma vez que apenas participaram doentes tratados previamente nos estudos clínicos; consequentemente, não foi realizada uma investigação de imunogenicidade sobre o desenvolvimento de inibidores nesta população de risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os efeitos de doses de RIXUBIS superiores às recomendadas não foram caracterizados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator IX de coagulação sanguínea. Código ATC: B02BD04.

Mecanismo de ação

RIXUBIS contém o fator IX de coagulação recombinante (nonacog gama). O fator IX é uma glicoproteína de cadeia simples com uma massa molecular de 68.000 Dalton, aproximadamente. É um fator de coagulação dependente da vitamina K e é sintetizado no fígado. O fator IX é ativado pelo fator XIa na via de coagulação intrínseca e pelo complexo fator VII/fator tecidual na via extrínseca. O fator IX ativado, em conjunto com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina e ocorre a formação de um coágulo.

Efeitos farmacodinâmicos

A hemofilia B é uma afecção hereditária da coagulação sanguínea, associada aos cromossomas sexuais, que se manifesta como a redução dos níveis do fator IX e que resulta em hemorragia abundante nas articulações, músculos ou órgãos internos, de forma espontânea ou em resultado de trauma cirúrgico ou acidental. A terapia de substituição permite aumentar os níveis do fator IX no plasma, corrigindo temporariamente a deficiência do fator, assim como as tendências hemorrágicas.

Eficácia e segurança clínicas

Profilaxia e controlo de hemorragia em doentes tratados previamente com mais de 12 anos de idade

A eficácia de RIXUBIS foi avaliada na etapa sem ocultação e não controlada de um estudo combinado de fase 1/3, no qual um total de 73 doentes tratados previamente (DTP) do sexo masculino, com idades entre os 12 e 59 anos, receberam RIXUBIS para profilaxia e/ou para tratamento de episódios hemorrágicos num esquema de tratamento mediante necessidade. Todos os indivíduos apresentavam hemofilia B grave (nível de fator IX <1%) ou moderadamente grave (nível de fator IX ≤2%). Cinquenta e nove DTP receberam RIXUBIS para profilaxia. Cinquenta e seis destes DTP que receberam RIXUBIS durante um mínimo de 3 meses foram incluídos na avaliação da eficácia relativamente à profilaxia. Um número adicional de 14 DTP receberam RIXUBIS apenas para o tratamento de episódios hemorrágicos. Para fins de seleção, os indivíduos no grupo de tratamento mediante necessidade tinham de ter antecedentes documentados de pelo menos 12 episódios hemorrágicos que exigiram tratamento no período de 12 meses anterior à participação no estudo. A duração média do tratamento no grupo de tratamento mediante necessidade foi de 3,5±1,00 meses (mediana de 3,4, entre 1,2 e 5,1 meses), a taxa de hemorragia anualizada (THA) total média foi de 33,9±17,37 com uma mediana de 27,0, entre 12,9 e 73,1.

A THA mediana na profilaxia com RIXUBIS foi de 2,0 para todas as hemorragias, 0,0 para hemorragias espontâneas e 0,0 para hemorragias articulares. Um total de 24 (42,9%) indivíduos apresentaram zero hemorragias.

No total, foram tratados 249 episódios hemorrágicos com RIXUBIS, dos quais 197 foram hemorragias articulares e 52 foram hemorragias não articulares (tecido mole, muscular, cavidade corporal, intracraniana e outras). Do total de 249 episódios hemorrágicos, 163 foram moderados, 71 foram ligeiros e 15 foram graves. O tratamento foi individualizado com base na gravidade, causa e local da hemorragia. Entre os 249 episódios hemorrágicos, a maioria (211; 84,7%) foi tratada com 1-2 perfusões. A eficácia hemostática após a resolução da hemorragia foi classificada como excelente ou boa em 96% de todos os episódios hemorrágicos tratados.

Profilaxia e controlo de hemorragia em DTP com menos de 12 anos de idade:

A eficácia de RIXUBIS foi avaliada num estudo combinado de fase 2/3, no qual um total de 23 DTP do sexo masculino, com idades entre os 1,8 e 11,8 anos (idade mediana de 7,10 anos) e 11 doentes com menos de 6 anos, receberam RIXUBIS para profilaxia e controlo de episódios hemorrágicos. Todos os indivíduos apresentavam hemofilia B grave (nível de fator IX <1%) ou moderadamente grave (nível de fator IX ≤2%). Todos os 23 indivíduos receberam tratamento profilático com RIXUBIS durante um mínimo de 3 meses e foram incluídos na avaliação da eficácia relativamente à profilaxia.

A THA mediana foi de 2,0 para todas as hemorragias, 0,0 para hemorragias espontâneas e 0,0 para hemorragias articulares.

Nove indivíduos (39,1%) apresentaram zero hemorragias.

No total, 26 episódios hemorrágicos foram tratados com RIXUBIS e, entre estes, 23 hemorragias foram resultado de uma lesão, 2 foram espontâneas e 1 teve causas desconhecidas. 19 hemorragias foram não articulares (tecido mole, muscular, cavidade corporal, intracraniana e outras) e 7 foram hemorragias articulares, 1 das quais foi uma hemorragia para uma articulação reincidente. Entre os 26 episódios hemorrágicos, 15 foram ligeiros, 9 foram moderados e 2 foram graves. O tratamento foi individualizado com base na gravidade, causa e local da hemorragia. A maioria dos episódios (23; 88,5%) foi tratada com 1- 2 perfusões. A eficácia hemostática após a resolução de uma hemorragia foi classificada como excelente ou boa em 96,2% de todos os episódios hemorrágicos tratados.

Gestão perioperatória:

A segurança e eficácia no período perioperatório foram avaliadas num estudo de fase 3 prospetivo, sem ocultação, não controlado, multicêntrico, de DTP com hemofilia B grave a moderadamente grave a receber RIXUBIS. A análise da eficácia por protocolo incluiu 37 cirurgias realizadas em 27 doentes entre os 17 e 57 anos de idade, submetidos a grande ou pequena cirurgia, cirurgia dentária ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos. Vinte procedimentos foram de maior escala, incluindo 13 cirurgias ortopédicas e 3 cirurgias dentárias. 17 procedimentos, incluindo 10 extrações dentárias, foram considerados de menor escala. Os doentes submetidos a grande cirurgia tiveram de realizar uma avaliação farmacocinética (PK). Todos os doentes receberam doses baseadas na respetiva recuperação incremental mais recente. A dose de carga inicial recomendada de RIXUBIS pretendeu assegurar que eram mantidos níveis de atividade do fator IX entre 80% e 100% durante grande cirurgia e entre 30% e 60% durante pequena cirurgia. RIXUBIS foi administrado por perfusões em bólus.

A hemostase foi mantida ao longo da duração do estudo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com RIXUBIS em doentes sem tratamento prévio relativamente ao tratamento e profilaxia de hemorragia com hemofilia B (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Doentes tratados previamente com mais de 12 anos de idade:

Foi realizado um estudo farmacocinético de "crossover", aleatorizado, com ocultação e controlado, de RIXUBIS e um comparador em indivíduos do sexo masculino sem hemorragia (≥ 15 anos de idade), integrado no estudo piloto combinado de fase 1/3. Os indivíduos receberam um dos produtos numa única perfusão intravenosa. A dose média ($\pm$ SD) e mediana de RIXUBIS no conjunto de análise por protocolo (n=25) foram 74,69 $\pm$ 2,37 e 74,25 UI/kg, respetivamente, com um intervalo de 71,27 a 79,38 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados a partir de medições da atividade do fator IX em amostras de sangue obtidas durante o período de 72 horas após cada perfusão.

A avaliação farmacocinética foi repetida para RIXUBIS num estudo sem ocultação e não controlado de RIXUBIS em indivíduos do sexo masculino que participaram no estudo PK de "crossover" inicial e que receberam profilaxia com RIXUBIS durante 26 $\pm$ 1 semanas (média $\pm$ SD) e acumularam, pelo menos, 30 dias de exposição (DE) a RIXUBIS. O intervalo de dose de RIXUBIS no estudo farmacocinético de repetição foi 64,48 a 79,18 UI/kg (n=23).

Os parâmetros farmacocinéticos para objetos avaliáveis (análise por protocolo) são apresentados na tabela seguinte.

Parâmetro	RIXUBIS Estudo "crossover" inicial (N=25)	RIXUBIS Repetição da avaliação (N=23)
AUC _{0-72h} (UI.h/dl) ^a Média±SD Mediana (intervalo)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Recuperação incremental na C _{máx} (UI/dl:UI/kg) ^b Média±SD Mediana (intervalo)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Semivida (h) Média±SD Mediana (intervalo)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{máx} (UI/dl) Média±SD Mediana (intervalo)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Tempo de permanência médio (h) Média±SD Mediana (intervalo)	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) Média±SD Mediana (intervalo)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.h)) Média±SD Mediana (intervalo)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

a. Área sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo durante o período de 0-72 horas após a perfusão.

b. Calculado como (C_{máx}-fator IX no início do estudo) dividido pela dose em UI/kg, em que C_{máx} é a medição máxima do fator IX após a perfusão.

c. Volume de distribuição no estado de equilíbrio

A recuperação incremental 30 minutos após a perfusão foi determinada para todos os indivíduos no estudo combinado de fase 1/3 no dia de exposição 1, nas consultas da semana 5, 13 e 26, e no momento de conclusão ou descontinuação do estudo, quando este não coincidiu com a consulta da semana 26. Os dados demonstram que a recuperação incremental é consistente ao longo do tempo (ver tabela abaixo).

	Dia de exposição 1 (N=73)	Semana 5 (N=71)	Semana 13 (N=68)	Semana 26 (N=55)	Na conclusão/ descontinuação do estudo^b (N=23)
Recuperação incremental 30 min após a perfusão (UI/dl: UI/kg) ^a Média±SD Mediana (intervalo)	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. Calculado como (C_{30min}-fator IX no início do estudo) dividido pela dose em UI/kg, em que C_{30min} é a medição máxima do fator IX 30 minutos após a perfusão.

b. Se não coincidir com a consulta da semana 26.

População pediátrica (doentes tratados previamente com menos de 12 anos de idade)

Todos os 23 indivíduos do sexo masculino participaram numa avaliação farmacocinética inicial de RIXUBIS num estado não hemorrágico, integrada no estudo pediátrico combinado de fase 2/3. Os indivíduos foram aleatorizados para uma de duas sequências de amostragem de sangue para reduzir os efeitos de colheitas de sangue frequentes em indivíduos particulares. A dose média ($\pm$ SD) e mediana de RIXUBIS no conjunto de análise total (n=23) foram $75,50 \pm 3,016$ e $75,25$ UI/kg, respetivamente, com um intervalo de 70,0 a 83,6 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados a partir de medições da atividade do fator IX em amostras de sangue obtidas durante o período de 72 horas após a perfusão.

Os parâmetros farmacocinéticos para todos os indivíduos (análise total) são apresentados na tabela seguinte.

Parâmetro	< 6 anos (N=11)	6 - < 12 anos (N=12)	Todos (N=23)
AUC _{inf} (UI.h/dl) ^a Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488-947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730-1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488-1138)
Semivida (h) Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$27,67 \pm 2,66$ 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)
Tempo de permanência médio (h) Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$30,62 \pm 3,27$ 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) Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$3,22 \pm 0,52$ 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)
Clearance (dl/(kg.h)) Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$0,1058 \pm 0,01650$ 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 Area sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo desde o momento 0 até ao infinito.

^b Volume de distribuição no estado de equilíbrio

A recuperação incremental 30 minutos após a perfusão foi determinada para todos os indivíduos no estudo combinado de fase 2/3 na avaliação farmacocinética inicial (dia de exposição 1), nas consultas da semana 5, 13 e 26, e no momento de conclusão ou descontinuação do estudo, quando este não coincidiu com a consulta da semana 26. Os dados demonstram que a recuperação incremental é consistente ao longo do tempo em todos os grupos etários pediátricos. Consulte as tabelas seguintes.

Recuperação incremental para RIXUBIS 30 minutos após a perfusão, ambos os grupos etários pediátricos:

Recuperação incremental 30 min após a perfusão	PK (DE 1) Todos (N=22)	Semana 5 Todos (N=23)	Semana 13 Todos (N=21)	Semana 26 Todos (N=21)
(UI/dl: UI/kg) ^a Média $\pm$ SD Mediana (intervalo)	$0,67 \pm 0,16$ 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 Calculado como (C_{30min}-fator IX no início do estudo) dividido pela dose em UI/kg, em que C_{30min} é a medição máxima do fator IX 30 minutos após a perfusão.

Recuperação incremental para RIXUBIS 30 minutos após a perfusão, doentes pediátricos < 6 anos de idade:

Recuperação incremental 30 min após a perfusão	PK (DE 1) Todos (N=10)	Semana 5 Todos (N=11)	Semana 13 Todos (N=10)	Semana 26 Todos (N=10)
(UI/dl: UI/kg) ^a Média±SD Mediana (intervalo)	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. Calculado como (C_{30min}-fator IX no início do estudo) dividido pela dose em UI/kg, em que C_{30min} é a medição máxima do fator IX 30 minutos após a perfusão.

Recuperação incremental para RIXUBIS 30 minutos após a perfusão, doentes pediátricos com 6 a < 12 anos de idade:

Recuperação incremental 30 min após a perfusão	PK (DE 1) Todos (N=12)	Semana 5 Todos (N=12)	Semana 13 Todos (N=11)	Semana 26 Todos (N=11)
(UI/dl: UI/kg) ^a Média±SD Mediana (intervalo)	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. Calculado como (C_{30min}-fator IX no início do estudo) dividido pela dose em UI/kg, em que C_{30min} é a medição máxima do fator IX 30 minutos após a perfusão.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

RIXUBIS não teve um efeito trombogénico na dose de 750 UI/kg num modelo estático de coelho (teste de Wessler).

RIXUBIS não causou qualquer efeito adverso clínico, respiratório ou cardiovascular com doses até 450 UI/kg no macaco cynomolgus.

Não foram realizadas investigações sobre a carcinogenicidade, efeitos na fertilidade ou desenvolvimento fetal.

RIXUBIS foi bem tolerado nos estudos de toxicidade de dose única e dose repetida realizados em ratos, ratas e macacos cynomolgus com doses até 7500 UI/kg (dose única) e 750 UI/kg (aplicação repetida).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Manitol

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

L-histidina

Polissorbato 80

Solvente

Água esterilizada para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Apenas devem ser utilizadas seringas luer-lock de plástico com este produto. O doseamento incorreto pode ocorrer como consequência da adsorção de fator IX de coagulação humano pelas superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade química e física após iniciar a utilização foi demonstrada durante 3 horas, a uma temperatura inferior a 30°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento após iniciar a utilização é da responsabilidade do utilizador. Não refrigerar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização

Uma embalagem contém um frasco para injetáveis com pó (vidro de tipo I) com rolha (borracha de butilo) e tampa, um frasco para injetáveis com 5 ml de solvente (vidro de tipo I) com rolha (borracha de clorobutilo ou borracha de bromobutilo) e tampa e um dispositivo de reconstituição sem agulha (BAXJECT II).

Embalagem de 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

RIXUBIS é administrado por via intravenosa após a reconstituição do pó com o solvente fornecido.

- Quando proceder à reconstituição, utilize apenas o solvente e o dispositivo de reconstituição (BAXJECT II) fornecidos na embalagem.
- É necessária a utilização de uma seringa luer-lock para a administração.
- Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o respetivo sistema de barreira estéril ou embalagem estiverem danificados ou mostrarem quaisquer sinais de deterioração,

Reconstituição

Utilizar técnica asséptica

1. Se o medicamento estiver guardado no frigorífico, retirar os frascos para injetáveis de pó RIXUBIS e de solvente do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
3. Retirar as tampas dos frascos para injetáveis de pó e solvente.
4. Limpar as rolhas com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos para injetáveis numa superfície plana limpa.
5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II puxando a cobertura de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não remover o dispositivo da embalagem.
6. Rodar a embalagem ao contrário e introduzir o espigão de plástico transparente através da rolha do solvente. Segurar a embalagem na extremidade e puxar a embalagem para fora do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a tampa azul no dispositivo BAXJECT II.
7. Com o BAXJECT II fixado ao frasco para injetáveis de solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco para injetáveis de solvente fique sobre o dispositivo. Introduzir o espigão de plástico branco através da rolha de RIXUBIS. O solvente é extraído para o frasco para injetáveis de RIXUBIS pela ação do vácuo (Fig. c).

8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. O produto dissolve-se rapidamente (no período de 2 minutos). Assegurar que RIXUBIS está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. Antes da administração, os medicamentos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente, para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. A solução deve estar transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções que estejam turvas ou apresentem depósitos.

Fig. a

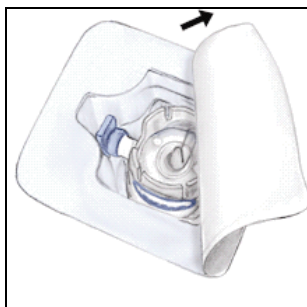


Fig. b



Fig. c



Não refrigerar a preparação após a reconstituição.
Utilizar imediatamente.

Administração

Utilizar técnica asséptica

1. Remover a tampa azul do BAXJECT II. **Não recolher ar para o interior da seringa.** Juntar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve estar por cima). Puxar o êmbolo lentamente para recolher a solução reconstituída para a seringa (Fig. e).
3. Separar a seringa.
4. Colocar uma agulha de borboleta na seringa. Injetar por via intravenosa. A solução deve ser administrada lentamente, de acordo com uma taxa determinada pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto.

Fig. d

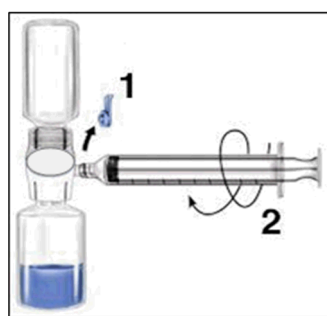
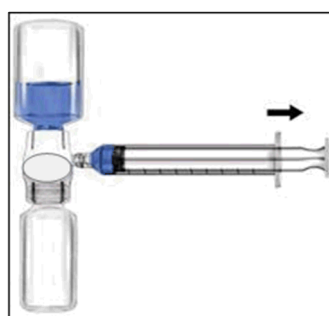


Fig. e



Sempre que possível, registre o nome do produto e o número do lote sempre que utilizar RIXUBIS (p. ex., no seu registo pessoal) para documentar os produtos e lotes produtos utilizados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de dezembro de 2014
Data da última renovação: 14 de novembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RIXUBIS 250 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 250 UI de nonacog gama, aprox. 50 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, sacarose, cloreto de cálcio, histidina, manitol, polissorbato 80.

Solvente: água esterilizada para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente, 1 dispositivo BAXJECT II

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa, utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/970/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RIXUBIS 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

RIXUBIS 250 UI pó para uso injetável
nonacog gama
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única injeção.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água esterilizada para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RIXUBIS 500 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 500 UI de nonacog gama, aprox. 100 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, sacarose, cloreto de cálcio, histidina, manitol, polissorbato 80.

Solvente: água esterilizada para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente, 1 dispositivo BAXJECT II

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/970/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RIXUBIS 500

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

RIXUBIS 500 UI pó para uso injetável
nonacog gama
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única injeção.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água esterilizada para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RIXUBIS 1000 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de nonacog gama, aprox. 200 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, sacarose, cloreto de cálcio, histidina, manitol, polissorbato 80.

Solvente: água esterilizada para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente, 1 dispositivo BAXJECT II

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/970/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RIXUBIS 1000

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

RIXUBIS 1000 UI pó para uso injetável
nonacog gama
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única injeção.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água esterilizada para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RIXUBIS 2000 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de nonacog gama, aprox. 400 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, sacarose, cloreto de cálcio, histidina, manitol, polissorbato 80.

Solvente: água esterilizada para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente, 1 dispositivo BAXJECT II

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/970/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RIXUBIS 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

RIXUBIS 2000 UI pó para uso injetável
nonacog gama
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única injeção.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água esterilizada para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RIXUBIS 3000 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 3000 UI de nonacog gama, aprox. 600 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, sacarose, cloreto de cálcio, histidina, manitol, polissorbato 80.

Solvente: água esterilizada para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente, 1 dispositivo BAXJECT II

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/970/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RIXUBIS 3000

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

RIXUBIS 3000 UI pó para uso injetável
nonacog gama
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única injeção.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Água esterilizada para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

RIXUBIS 250 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 500 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 1000 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 2000 UI pó e solvente para solução injetável
RIXUBIS 3000 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é RIXUBIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar RIXUBIS
3. Como utilizar RIXUBIS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar RIXUBIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é RIXUBIS e para que é utilizado

RIXUBIS contém a substância ativa nonacog gama e é um produto do fator IX de coagulação. O fator IX é um componente normal do sangue humano, necessário para uma coagulação eficaz do sangue. RIXUBIS é utilizado em doentes com hemofilia B (doença de Christmas, uma doença hemorrágica hereditária provocada por uma insuficiência de fator IX). Este medicamento funciona através da reposição do fator IX em falta, permitindo a coagulação sanguínea do doente.

RIXUBIS é utilizado no tratamento e prevenção de hemorragia (perda de sangue) em doentes com hemofilia B de todas as idades.

2. O que precisa de saber antes de utilizar RIXUBIS

Não utilize RIXUBIS

- se tem alergia a nonacog gama ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é alérgico às proteínas de hamster

Advertências e precauções

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com RIXUBIS. Interrompa a perfusão e contacte o seu médico imediatamente ou procure auxílio médico se detetar os sinais iniciais de hipersensibilidade/reações alérgicas como, por exemplo, urticária, erupção da pele, aperto no peito, pieira, tensão arterial baixa ou anafilaxia (reação alérgica grave que pode causar dificuldades ao engolir e/ou respirar, inchaço e vermelhidão da cara e/ou mãos). Poderá ter que receber tratamento imediato do seu médico devido a estas reações. O seu médico poderá também realizar uma análise

de sangue para verificar se desenvolveu anticorpos neutralizantes da atividade (inibidores) contra o medicamento, uma vez que os inibidores podem desenvolver-se em conjunto com alergias. Os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um maior risco de anafilaxia durante o tratamento futuro com fator IX.

Fale com o seu médico imediatamente se a sua hemorragia não parar conforme esperado ou se observar que é necessário aumentar ligeiramente a utilização de RIXUBIS para controlar uma hemorragia. O seu médico irá realizar uma análise de sangue para verificar se desenvolveu anticorpos neutralizantes da atividade (inibidores) contra o RIXUBIS. O risco de desenvolver inibidores é maior nos doentes que não foram tratados com um medicamento de substituição do fator IX previamente, ou que ainda estão nas fases iniciais do tratamento, ou seja, crianças pequenas.

A produção do fator IX no corpo é controlada pelo gene do fator IX. Os doentes com mutações específicas do gene do fator IX (p. ex., uma deleção de grande escala), podem ter uma maior probabilidade de desenvolver inibidores do fator IX e uma reação alérgica no período inicial de exposição a qualquer concentrado de fator IX. Por este motivo, se tiver sido determinado que tem uma mutação deste tipo, o seu médico irá observá-lo(a) mais atentamente para detetar sinais de reação alérgica.

Informe o seu médico se tiver doença do fígado ou do coração, ou se tiver sido submetido(a) recentemente a uma cirurgia grande, pois existe um maior risco de complicações da coagulação.

Foram notificados distúrbios dos rins (síndrome nefrótica) após doses elevadas de fator IX em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e antecedentes de reações alérgicas.

Sempre que possível, registre o nome do produto e o número do lote sempre que utilizar RIXUBIS (p. ex., no seu registo pessoal) para documentar os produtos e lotes produtos utilizados.

Outros medicamentos e RIXUBIS

Informe o seu médico se estiver a utilizar ou tiver utilizado recentemente outros medicamentos. Não são conhecidas interações entre RIXUBIS e outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. A hemofilia B ocorre muito raramente em mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

RIXUBIS não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

RIXUBIS contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio". No entanto, dependendo do seu peso corporal e da sua dose de RIXUBIS, poderá receber mais do que um frasco para injetáveis. Isto deve ser tido em consideração se estiver numa dieta de sódio controlada..

3. Como utilizar RIXUBIS

O tratamento com RIXUBIS será iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia B.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

O seu médico irá decidir a dose de RIXUBIS que deve receber. Esta dose e duração dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia, da sua condição clínica

e idade e da rapidez com que o seu corpo consome o fator IX, um parâmetro que deve ser verificado regularmente.

RIXUBIS é administrado por perfusão intravenosa (IV) após a reconstituição do pó com o solvente fornecido, pelo seu médico ou enfermeiro. O doente, ou outra pessoa, também poderá administrar RIXUBIS como uma injeção, mas apenas depois de receber a formação adequada.

Reconstituição e administração

- Quando proceder à reconstituição, utilize apenas o solvente e o dispositivo de reconstituição (BAXJECT II) fornecidos na embalagem.
- É necessária a utilização de uma seringa luer-lock para a administração.
- Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o respetivo sistema de barreira estéril ou embalagem estiverem danificados ou mostrarem quaisquer sinais de deterioração,

Reconstituição

Utilizar técnica asséptica

1. Se o medicamento estiver guardado no frigorífico, retirar os frascos para injetáveis de pó RIXUBIS e de solvente do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
3. Retirar as tampas dos frascos para injetáveis de pó e solvente.
4. Limpar as rolhas com compressas embebidas em álcool. Colocar os frascos para injetáveis numa superfície plana limpa.
5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II puxando a cobertura de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não remover o dispositivo da embalagem.
6. Rodar a embalagem ao contrário e introduzir o espigão de plástico transparente através da rolha do solvente. Segurar a embalagem na extremidade e puxar a embalagem para fora do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a tampa azul no dispositivo BAXJECT II.
7. Com o BAXJECT II fixado ao frasco para injetáveis de solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco para injetáveis de solvente fique sobre o dispositivo. Introduzir o espigão de plástico branco através da rolha de RIXUBIS. O solvente é extraído para o frasco para injetáveis de RIXUBIS pela ação do vácuo (Fig. c).
8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. O produto dissolve-se rapidamente (no período de 2 minutos). Assegurar que RIXUBIS está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. Antes da administração, os medicamentos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente, para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. A solução deve estar transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilizar uma solução que esteja turva ou apresente depósitos.

Fig. a

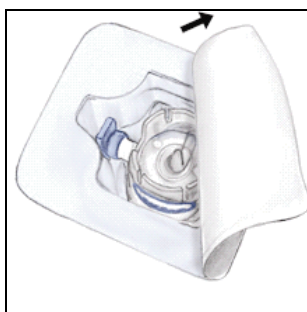


Fig. b

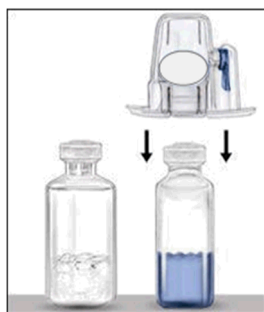
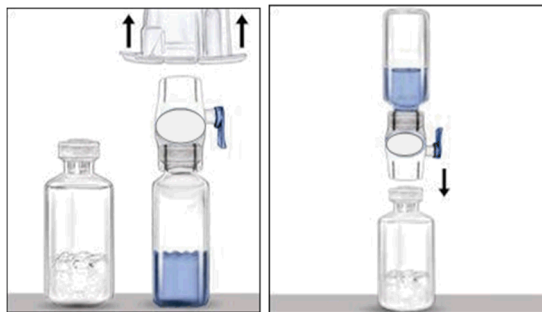


Fig. c



Não refrigerar a preparação após a reconstituição.
Utilizar imediatamente.

Administração

Utilizar técnica asséptica

1. Remover a tampa azul do BAXJECT II. **Não recolher ar para o interior da seringa.** Juntar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve estar por cima). Puxar o êmbolo lentamente para recolher a solução reconstituída para a seringa (Fig. e).
3. Separar a seringa.
4. Colocar uma agulha de borboleta na seringa. Injetar por via intravenosa. A solução deve ser administrada lentamente, de acordo com uma taxa determinada pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto.

Fig. d

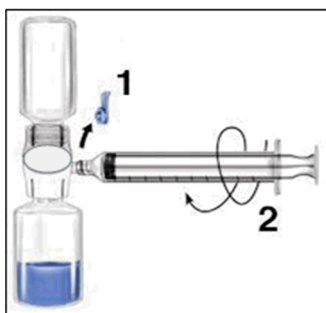
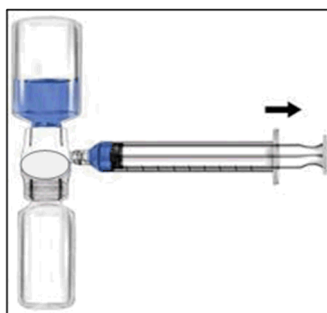


Fig. e



Sempre que possível, registre o nome do produto e o número do lote sempre que utilizar RIXUBIS (p. ex., no seu registo pessoal) para documentar os produtos e lotes produtos utilizados.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se utilizar mais RIXUBIS do que deveria

Utilize RIXUBIS sempre de acordo com as indicações do médico. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico. Se injetar mais RIXUBIS do que o recomendado, fale com o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar RIXUBIS

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Proceda à injeção seguinte no momento agendado e continue o tratamento conforme a indicação do seu médico.

Se parar de utilizar RIXUBIS

Não pare de utilizar RIXUBIS sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com RIXUBIS. Estas reações podem incluir sensação de ardor ou de picadas no local de perfusão, arrepios, afrontamento, letargia, agitação, formigueiro, urticária, comichão e erupção da pele, tensão arterial baixa, batimento cardíaco rápido, aperto do peito, pieira, inchaço da garganta, anafilaxia (reação alérgica grave), dores de cabeça, náuseas e vômitos. Se detetar estes sinais, contacte o seu médico imediatamente. Poderá ter que receber tratamento imediato do seu médico devido a estas reações (ver secção 2 Advertências e precauções).

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados com RIXUBIS:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes):

- alteração do paladar
- dor nos membros.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas (hipersensibilidade)

Não foram observados problemas relacionados com coagulação sanguínea exagerada (episódios tromboembólicos) com este medicamento, mas podem ocorrer com qualquer produto de fator IX. Estes problemas podem incluir ataque cardíaco, coágulos sanguíneos nas veias ou nos pulmões.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar RIXUBIS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não congelar.

Utilize a solução reconstituída imediatamente.

Não utilize RIXUBIS a menos que a solução esteja transparente e incolor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de RIXUBIS

- A substância ativa é nonacog gama (fator IX de coagulação recombinante humano). Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI, correspondente a uma concentração de 50, 100, 200, 400 ou 600 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.
- Os outros componentes no pó são sacarose, manitol, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, L-histidina, polissorbato 80.

Frasco do solvente: 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.

Qual o aspecto de RIXUBIS e conteúdo da embalagem

RIXUBIS é fornecido como pó e solvente para solução injetável.

O conteúdo da embalagem é:

- um frasco para injetáveis de pó RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha.
- um frasco para injetáveis de 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha.
- um BAXJECT II (dispositivo de reconstituição sem agulha)

Titular da autorização de introdução no mercado

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Takeda 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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Monitorização do tratamento

A determinação adequada dos níveis de fator IX é recomendada ao longo do tratamento para servir de orientação sobre a dose a administrar e a frequência de perfusões repetidas. A resposta ao fator IX pode variar entre doentes individuais, demonstrando valores de semivida e recuperação diferentes. Pode ser necessário ajustar as doses baseadas no peso corporal em doentes com peso baixo ou excesso de peso. Particularmente no caso de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável a monitorização precisa da terapia de substituição através da análise da coagulação (atividade de fator IX no plasma).

Para assegurar que foi atingido o nível pretendido de atividade do fator IX no plasma, recomenda-se uma monitorização atenta com um ensaio de atividade do fator IX adequado e, se necessário, a realização de ajustes adequados à dose e frequência de perfusões repetidas. Ao utilizar um ensaio de coagulação em passo único baseado no tempo da tromboplastina (aPTT) *in vitro* para determinar a atividade do fator IX em amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser afetados significativamente pelo tipo de reagente aPTT utilizado e pela norma de referência utilizada no ensaio. Este aspeto é especialmente importante ao mudar o laboratório e/ou os reagentes utilizados nos ensaios.

Posologia

A dose e duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia, da condição clínica e idade do doente, assim como dos parâmetros farmacocinéticos do fator IX como, por exemplo, recuperação incremental e semivida.

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), em relação à norma atual da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa em percentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (em relação à norma internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional de atividade do fator IX é equivalente a essa quantidade de fator IX em 1 ml de plasma humano normal.

População adulta

Tratamento mediante necessidade:

O cálculo da dose necessária de fator IX é baseado na observação empírica de que 1 Unidade Internacional de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator IX no plasma em 0,9 UI/dl (intervalo entre 0,5 e 1,4 UI/dl) ou 0,9% de atividade normal em doentes com pelo menos 12 anos de idade (para obter mais informações, ver secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & \text{valor recíproco da} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \text{recuperação observada} \\ & & & & \text{(\% ou UI/dl)} & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Para obter uma recuperação incremental de 0,9 UI/dl por UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \\ & & & & \text{(\% ou UI/dl)} & & \end{array}$$

A quantidade administrada e a frequência da administração devem sempre ser orientadas para a eficácia clínica no caso específico.

Caso ocorram os eventos hemorrágicos seguintes, a atividade de fator IX não deve descer abaixo do nível indicado de atividade no plasma (em % do nível normal ou em UI/dl) no período correspondente.

A tabela seguinte pode ser utilizada para orientar o doseamento durante episódios hemorrágicos e cirurgia:

Grau da hemorragia/Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator IX necessário (% ou UI/dl)	Frequência de doses (horas)/ Duração da terapia (dias)
<u>Hemorragia</u> Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou oral	20 – 40	Repetir de 24 em 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o nível de dor indicar a resolução do episódio hemorrágico ou até alcançar a cicatrização.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão de 24 em 24 horas durante pelo menos 3 – 4 dias até a dor e incapacidade aguda estarem resolvidas.
Hemorragias potencialmente fatais.	60 – 100	Repetir a perfusão a cada 8-24 horas até o risco estar resolvido.
<u>Cirurgia</u> Pequena cirurgia, incluindo extração dentária	30 – 60	De 24 em 24 horas, pelo menos 1 dia, até alcançar a cicatrização.
<u>Grande cirurgia</u>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a perfusão a cada 8-24 horas até obter uma cicatrização adequada da ferida e, em seguida, proceder à terapia durante pelo menos mais 7 dias para manter uma atividade de fator IX entre 30% e 60% (UI/dl).

A monitorização atenta da terapia de substituição é especialmente importante em casos de grande cirurgia ou hemorragias potencialmente fatais.

Profilaxia

Na profilaxia a longo prazo contra hemorragias em doentes com hemofilia B grave, as doses típicas são de 40 a 60 UI de fator IX por quilograma de peso corporal com intervalos de 3 a 4 dias para doentes com mais de 12 anos de idade. Em alguns casos, dependendo da farmacocinética, idade, fenótipo de hemorragia e atividade física do doente específico, podem ser necessários intervalos de dose mais curtos ou doses mais elevadas.

Perfusão contínua

Não administrar RIXUBIS por perfusão contínua.

População pediátrica

Doentes entre os 12 e os 17 anos de idade:

A posologia é idêntica para os adultos e para a população pediátrica entre os 12 e os 17 anos de idade.

Doentes com menos de 12 anos de idade:

Tratamento mediante necessidade

O cálculo da dose necessária de fator IX é baseado na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator IX por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator IX no plasma em 0,7 UI/dl (intervalo entre 0,31 e 1,0 UI/dl) ou 0,7% de atividade normal em doentes com menos de 12 anos de idade (para obter mais informações, ver secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

Doentes com menos de 12 anos de idade:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & \text{valor recíproco da} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \text{recuperação observada} \\ & & & & (\%) \text{ ou (UI/dl)} & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Para obter uma recuperação incremental de 0,7 UI/dl por UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Unidades} & = & \text{peso corporal (kg)} & \times & \text{aumento de fator IX} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{necessárias} & & & & \text{pretendido} & & \\ & & & & (\%) \text{ ou (UI/dl)} & & \end{array}$$

A tabela aplicável a adultos também pode ser utilizada neste caso para orientar o doseamento durante episódios hemorrágicos e cirurgia (ver acima).

Profilaxia:

O intervalo de dose recomendado para doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade é 40 a 80 UI/kg com intervalos de 3 a 4 dias. Em alguns casos, dependendo da farmacocinética, idade, fenótipo de hemorragia e atividade física do doente específico, podem ser necessários intervalos de dose mais curtos ou doses mais elevadas.