

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RIXUBIS 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

RIXUBIS 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 50 i.e./ml.

RIXUBIS 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 100 i.e./ml.

RIXUBIS 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1000 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 200 i.e./ml.

RIXUBIS 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2000 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 400 i.e./ml.

RIXUBIS 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 3000 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 600 i.e./ml.

Aktivnost (i.e.) se določa z enostopenjskim testom strjevanja v skladu z Evropsko farmakopejo. Specifična aktivnost zdravila RIXUBIS je približno 200–390 i.e./mg beljakovin.

Nonakog gama (rekombinantni koagulacijski faktor IX) je enoverižni, prečiščen glikoprotein iz 415 aminokislin. Pridobljen je s tehnologijo rekombinantne DNA v celični liniji jajčnika kitajskega hrčka (CHO).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 19 g natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel do sivobel. Vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX). Zdravilo RIXUBIS je indicirano za bolnike vseh starostnih skupin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije.

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se infuzij. Odziv na faktor IX se lahko razlikuje pri posameznih bolnikih, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in zvečanjem aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri prelahkih in pretežkih bolnikih. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja IX v plazmi).

Za zagotovitev želene aktivnosti faktorja IX v plazmi je priporočljivo natančno spremljanje s primernim testom za aktivnost faktorja IX. Po potrebi prilagodite odmerek in pogostnost ponavljajočih se infuzij. Pri določanju aktivnosti faktorja IX v krvi bolnikov z *in vitro* enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja IX v plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v testu. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov za test.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve, bolnikovega kliničnega stanja, starosti in farmakokinetičnih parametrov faktorja IX, kot sta porast aktivnosti faktorja IX po odmerku in razpolovna doba.

Število danih enot faktorja IX izražamo v mednarodnih enotah (i.e.), skladno z veljavnim standardom SZO za pripravke faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi je izražena v odstotkih (glede na običajno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota aktivnosti faktorja IX ustreza količini faktorja IX v enem ml normalne človeške plazme.

Odrasla populacija

Zdravljenje po potrebi:

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 mednarodna enota faktorja IX na kg telesne mase pri bolnikih, starih 12 let in več, zviša aktivnost faktorja IX v plazmi za 0,9 i.e./dl (razpon od 0,5 do 1,4 i.e./dl) ali 0,9 % normalne aktivnosti (za več informacij glejte poglavje 5.2).

Potrební odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & \text{obratna vrednost} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \text{ugotovljene aktivnosti} \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Pri porastu aktivnosti faktorja IX po odmerku 0,9 i.e./dl na i.e./kg se odmerek izračuna na naslednji način:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & \end{array}$$

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

V primerih spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju. Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure)/trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitev</u> Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustno votlino	20 – 40	Ponavljajte na vsakih 24 ur. Najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki se kaže z bolečino, ne ustavi oziroma dokler ne dosežemo celjenja.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Infuzijo ponavljajte na vsakih 24 ur 3 do 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in preneha akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarne krvavitve	60 – 100	Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler ne mine ogroženost.
<u>Kirurški poseg</u> Manjši, vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur najmanj 1 dan, do zacelitve.
<u>Večji kirurški poseg</u>	80 – 100 (pred posegom in po posegu)	Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja IX med 30 % in 60 %.

Posebej pri večjih kirurških posegih in smrtno nevarnih krvavitvah je zelo pomembno natančno spremljanje nadomestne terapije.

Profilaksa

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo B, starih 12 let ali več, običajno uporabljamo odmerke od 40 do 60 i.e. faktorja IX na kg telesne mase na vsake 3 do 4 dni. V nekaterih primerih, odvisno od bolnikove farmakokinetike, starosti, fenotipa krvavitve in telesne dejavnosti, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Kontinuirana infuzija

Zdravila RIXUBIS ne dajajte s kontinuirano infuzijo.

Pediatrična populacija

Bolniki, stari od 12 do 17 let:

Odmerjanje je enako pri odraslih in pediatrični populaciji v starosti od 12 do 17 let.

Bolniki, mlajši od 12 let:

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 mednarodna enota faktorja IX na kg telesne mase pri bolnikih, mlajših od 12 let, zviša aktivnost faktorja IX v plazmi za 0,7 i.e./dl (razpon od 0,31 do 1,0 i.e./dl) ali 0,7 % normalne aktivnosti (za več informacij glejte poglavje 5.2).

Potrební odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

Bolniki, mlajši od 12 let

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & \text{obratna vrednost} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \text{ugotovljene aktivnosti} \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Pri porastu aktivnosti faktorja IX po odmerku 0,7 i.e./dl na i.e./kg se odmerek izračuna na naslednji način:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & \end{array}$$

kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih lahko uporabimo enako preglednico kot za odrasle (glejte zgoraj).

Profilaksa

Razpon priporočenih odmerkov za pediatrične bolnike, mlajše od 12 let, je 40 do 80 i.e./kg v presledkih po 3 do 4 dni. V nekaterih primerih, odvisno od bolnikove farmakokinetike, starosti, fenotipa krvavitve in telesne dejavnosti, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Če si zdravilo daje bolnik sam ali mu ga daje negovalec, je potrebno ustrezno usposabljanje.

Zdravilo RIXUBIS je treba dajati s hitrostjo, ki zagotavlja ugodje bolnika, in sicer največ 10 ml/min.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujkov. Vrednost pH raztopine je od 6,8 do 7,2. Osmolalnost je večja od 240 m osmol/kg.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za zdravilo uporabljajte le plastične brizge z luer lock nastavkom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dokazana alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Poročali so o pojavu preobčutljivostnih reakcij alergijskega tipa po uporabi zdravila RIXUBIS. Zdravilo vsebuje sledove proteinov hrčka. Bolnikom ali negovalcem morate naročiti, da nemudoma prekinejo uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo simptomi preobčutljivosti. Bolnike morate poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivosti, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, tiščanjem v prsih, oteženim dihanjem, hipotenzijo in anafilakso.

Tveganje je največje v zgodnjih fazah začetne izpostavljenosti koncentratom faktorja IX pri predhodno nezdravljenih bolnikih, zlasti bolnikih z genskimi mutacijami z velikim tveganjem. V literaturi so objavljena poročila o povezavi med pojavnostjo zaviralca faktorja IX in alergijskimi

reakcijami, zlasti pri bolnikih z gensko mutacijo z velikim tveganjem. Zato je treba bolnike, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, pregledati za prisotnost zaviralca.

V primeru šoka je treba začeti s standardnimi medicinskimi postopki za šok.

Zaviralci

Ob ponovnem zdravljenju s pripravki, ki vsebujejo humani koagulacijski faktor IX (rDNA), moramo bolnike opazovati in nadzirati možnost pojava nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) in določiti njihovo koncentracijo s primernimi biološkimi testi, ki podajajo koncentracijo v enotah Bethesda (BU).

Podatki iz literature navajajo povezavo med pojavnostjo zaviralcev faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Zato je treba bolnike, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, pregledati za prisotnost zaviralca. Zavedati se je treba, da imajo bolniki z zaviralci faktorja IX povečano tveganje za anafilakso pri naslednji izpostavitvi faktorju IX.

Zaradi tveganja za nastanek alergijskih reakcij s koncentratu faktorja IX je treba dajanje začetnih odmerkov faktorja IX po presoji lečečega zdravnika izvajati pod zdravniškim nadzorom, kjer lahko zagotovimo ustrezno medicinsko oskrbo v primeru nastopa alergijskih reakcij.

Nefrotski sindrom

Pri poskusu indukcije imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B, ki so imeli zaviralce faktorja IX, so poročali o nefrotskem sindromu.

Tromboembolija

Zaradi potencialnega tveganja za nastanek trombotičnih zapletov je potrebno klinično opazovanje zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznimi biološkimi testi, kadar dajemo to zdravilo bolnikom z jetrno boleznijo, bolnikom po operaciji, novorojenčkom ali bolnikom s tveganjem za nastanek trombotičnih zapletov ali DIK. V vsakem od teh primerov moramo pretehtati razmerje koristi in tveganja za nastanek zapletov pri zdravljenju z zdravilom RIXUBIS.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestna terapija s koagulacijskim faktorjem IX poveča srčno-žilno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetra

Če je potreben centralni venski pristop (CVAD), se morate zavedati tveganja zapletov, povezanih s CVAD, med katere sodijo lokalne okužbe, bakteriemija in tromboza na mestu katetra.

Upoštevanje pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Glede na telesno maso in odmerjanje zdravila RIXUBIS lahko bolniki prejmejo več kot eno vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih z nadzorovanim vnosom natrija.

Starostniki

Osebe, stare 65 let in več, niso bile vključene v klinične študije. Ni znano, ali se odzivajo drugače kot mlajše osebe. Kot pri vseh bolnikih je treba odmerjanje za starostnike individualno prilagoditi.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle bolnike kot za otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju pripravkov humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA) z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi faktorja IX pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije vpliva faktorja IX na razmnoževanje pri živalih niso bile opravljene.

Faktor IX smete med nosečnostjo in dojenjem uporabljati le, če obstaja jasna indikacija.

Dojenje

Ni znano, ali se faktor IX/presnovki izločajo v materino mleko.

Plodnost

O učinku rekombinantnega faktorja IX na plodnost ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo RIXUBIS nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (vključno z angioedemom, pekočim občutkom in zbadanjem na mestu infundiranja zdravila, mrzlico, pordelostjo, generalizirano urtikarijo, glavobolom, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, siljenjem na bruhanje, nemirnostjo, tahikardijo, tiščanjem v prsih, ščemenjem, bruhanjem in težkim dihanjem), ki so v nekaterih primerih napredovale do hude anafilaksije (vključno s šokom). V nekaterih primerih so te reakcije napredovale do hude anafilaksije in so nastopile v časovni povezavi s pojavom zaviralcev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri poskusu indukcije imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B, ki so imeli zaviralce faktorja IX in alergijske reakcije v anamnezi, so poročali o nefrotskem sindromu.

V zelo redkih primerih so v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami opazili pojav protiteles proti proteinom hrčka.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko pojavijo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti faktorju IX. Njihov nastanek se pokaže v obliki nezadostnega kliničnega odziva na zdravljenje. V takšnih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo.

Pri uporabi pripravkov faktorja IX obstaja tveganje za nastanek tromboemboličnih dogodkov, ki je večje pri pripravkih majhne čistote. Uporaba pripravkov faktorja IX majhne čistote je bila povezana s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije, medtem ko je uporaba pripravkov faktorja IX velike čistote le redko povezana s takšnimi neželenimi učinki.

Seznam neželenih učinkov

V klinične študije zdravila RIXUBIS je bilo vključenih 99 oseb z vsaj eno izpostavitvijo zdravilu RIXUBIS, pri katerih se je pojavilo skupno 5 neželenih učinkov. Neželeni učinki so v spodnji preglednici prikazani po razvrstitvi organskih sistemov MedDRA (organskih sistemih in prednostnih izrazih).

Pogostnost je bila ocenjena z naslednjimi dogovorjenimi izrazi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in spontanih poročil		
Organski sistem po standardu MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost na bolnika
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^{a)}	neznana
Bolezni živčevja	disgevizija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v okončinah	pogosti

a) neželeni učinek je pojasnjen v spodnjem poglavju

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Alergijske reakcije so se pokazale z dispnejo, srbenjem, generalizirano urtikarijo in izpuščajem.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih reakcij pri otrocih enake kot pri odraslih. Vendar ni razpoložljivih podatkov o predhodno nezdravljenih bolnikih, ker so bili v klinične študije vključeni le predhodno zdravljeni bolniki. Zato v tej populaciji s tveganjem ni bila opravljena raziskava imunogenosti v zvezi s pojavom zaviralcev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki odmerkov zdravila RIXUBIS, ki so večji od priporočenih, niso bili raziskani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor IX. Oznaka ATC: B02BD04.

Mehanizem delovanja

Zdravilo RIXUBIS vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog gama). Faktor IX je enoverižni glikoprotein z molekulsko maso približno 68.000 daltonov. To je od vitamina K odvisen faktor koagulacije, ki se sintetizira v jetrih. V intrinzični koagulacijski poti je faktor IX aktiviran s faktorjem XIa, v ekstrinzični koagulacijski poti pa s kompleksom faktorja VII in tkivnega faktorja. Aktivirani faktor IX in aktivirani faktor VIII skupaj aktivirata faktor X, ta pa pretvori protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek.

Farmakodinamični učinki

Hemofilija B je spolno vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšane koncentracije faktorja IX in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica nezgode ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo faktorja IX in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja in zmanjšamo nagnjenost bolnika h krvavitvam.

Klinična učinkovitost in varnost

Profilaksa in obvladovanje krvavitev pri predhodno zdravljenih bolnikih, starih 12 let in več

Učinkovitost zdravila RIXUBIS je bila ocenjena v nezaslepljenem, nekontroliranem delu kombinirane študije faze 1/3, v katero je bilo vključenih skupno 73 predhodno zdravljenih preiskovancev moškega spola, starih od 12 do 59 let, ki so prejeli zdravilo RIXUBIS za profilakso in/ali za zdravljenje epizod krvavitev po potrebi. Vsi preiskovanci so imeli hudo (raven faktorja IX $< 1\%$) ali zmerno hudo (raven faktorja IX $\leq 2\%$) hemofilijo B. Devetinpetdeset predhodno zdravljenih bolnikov je prejelo zdravilo RIXUBIS za profilakso. Šestinpetdeset teh predhodno zdravljenih bolnikov, ki so prejeli zdravilo RIXUBIS vsaj 3 mesece, je bilo vključenih v oceno učinkovitosti profilakse. Drugih 14 predhodno zdravljenih bolnikov je prejelo zdravilo RIXUBIS samo za zdravljenje epizod krvavitev. Preiskovanci v kohorti z zdravljenjem po potrebi so morali imeti v 12 mesecih pred vključitvijo vsaj 12 zabeleženih epizod krvavitev, ki so zahtevale zdravljenje. Povprečno trajanje zdravljenja v kohorti z zdravljenjem po potrebi je bilo $3,5 \pm 1,00$ mesecev (mediana 3,4, razpon od 1,2 do 5,1 mesecev), povprečna skupna letna stopnja krvavitev (ABR, *annual bleeding rate*) je bila $33,9 \pm 17,37$ z mediano 27,0 in razponom od 12,9 do 73,1.

Mediana vrednost ABR za profilakso z zdravilom RIXUBIS je bila 2,0 za vse krvavitve, 0,0 za spontane krvavitve in 0,0 za krvavitve v sklepe. Pri 24 preiskovancih (42,9 %) ni bilo krvavitev.

Z zdravilom RIXUBIS je bilo zdravljenih skupno 249 epizod krvavitev, od katerih je bilo 197 krvavitev v sklepe in 52 drugačnih krvavitev (mehko tkivo, mišice, telesna votlina, intrakranialno in drugo). Od skupno 249 epizod krvavitev je bilo 163 krvavitev zmernih, 71 manjših krvavitev in 15 obsežnih krvavitev. Zdravljenje je bilo individualno prilagojeno glede na resnost, vzrok in mesto krvavitve. Večina (211; 84,7 %) od 249 epizod krvavitev je bila zdravljena z 1 do 2 infuzijama. Hemostatska učinkovitost ob prenehanju krvavitve je bila ocenjena kot odlična ali dobra pri 96 % zdravljenih epizodah krvavitev.

Profilaksa in obvladovanje krvavitev pri predhodno zdravljenih bolnikih, starih do 12 let:

Učinkovitost zdravila RIXUBIS je bila ocenjena v kombinirani študiji faze 2/3, v katero je bilo vključenih skupno 23 predhodno zdravljenih preiskovancev moškega spola, starih od 1,8 do 11,8 let (mediana 7,10 let) (pri čemer je bilo 11 bolnikov starih < 6 let), ki so prejeli zdravilo RIXUBIS za profilakso in obvladovanje epizod krvavitev. Vsi preiskovanci so imeli hudo (raven faktorja IX $< 1\%$) ali zmerno hudo (raven faktorja IX $\leq 2\%$) hemofilijo B. Vseh 23 preiskovancev je vsaj 3 mesece prejelo zdravilo RIXUBIS za profilakso in je bilo vključenih v oceno učinkovitosti profilakse.

Mediana vrednosti ABR je bila 2,0, za spontane krvavitve 0,0 in za krvavitve v sklepe 0,0. Pri 9 (39,1 %) preiskovancih ni bilo krvavitev.

Z zdravilom RIXUBIS je bilo zdravljenih skupno 26 epizod krvavitev, od katerih je bilo 23 krvavitev zaradi poškodbe, 2 sta bili spontani in 1 neznanega izvora. 19 krvavitev je bilo izvensklepnih (mehko tkivo, mišice, telesna votlina, interkranialno in drugo), 7 krvavitev pa v sklepe, od katerih je bila 1 krvavitev v ciljni sklep. Od 26 epizod krvavitev je bilo 15 manjših krvavitev, 9 zmernih krvavitev in 2 obsežni krvavitvi. Zdravljenje je bilo individualno prilagojeno glede na resnost, vzrok in mesto krvavitve. Večina (23; 88,5 %) krvavitev je bila zdravljena z 1 do 2 infuzijama. Hemostatska učinkovitost ob prenehanju krvavitve je bila ocenjena kot odlična ali dobra pri 96,2 % zdravljenih epizod krvavitev.

Perioperativna uporaba:

Varnost in učinkovitost v perioperativnem okolju so ocenili v prospektivni, nezaslepljeni, nekontrolirani, multicentrični študiji zdravila RIXUBIS v 3. fazi pri preiskovancih moškega spola s hudo ali zmerno hemofilijo B, ki so že bili zdravljeni. Analiza učinkovitosti po protokolu je vključevala 37 kirurških posegov pri 27 bolnikih, starih od 17 do 57 let, pri katerih so opravili večje ali manjše kirurške posege, zobozdravstvene ali druge kirurške invazivne posege. Dvajset posegov je bilo večjih, vključno s 13 ortopedskimi in 3 zobozdravstvenimi kirurškimi posegi. Sedemnajst posegov, vključno z 10 izdrtji zoba, je bilo manjših. Bolniki z večjimi kirurškimi posegi so bili farmakokinetično ocenjeni. Odmerjanje pri vseh bolnikih je temeljilo na njihovem nedavnem individualnem porastu aktivnosti faktorja IX po odmerku. S priporočenim začetnim polnilnim

odmerkom zdravila RIXUBIS so zagotovili, da so se med kirurškim posegom ohranjale ravni aktivnosti faktorja IX med 80 in 100 % za večje kirurške posege in med 30 in 60 % za manjše kirurške posege. Zdravilo RIXUBIS je bilo dano z bolusno infuzijo.

Tekom študije je bila hemostaza ohranjena.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom RIXUBIS za predhodno nezdravljene bolnike za zdravljenje in profilakso pri krvavitvah pri hemofiliji B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Predhodno zdravljeni bolniki, stari 12 let in več:

Opravljen je bil randomizirana, zaslepljena, kontrolirana, navzkrižna farmakokinetična študija zdravila RIXUBIS in primerjalnega zdravila pri preiskovancih moškega spola brez krvavitev (starih ≥ 15 let) kot del kombinirane ključne študije faze 1/3. Preiskovanci so prejeli eno od zdravil kot eno intravensko infuzijo. Povprečje ($\pm$ SD) odmerka zdravila RIXUBIS v naboru protokolnih podatkov za analizo ($n = 25$) je bilo $74,69 \pm 2,37$ i.e./kg, mediana $74,25$ i.e./kg, razpon pa od $71,27$ do $79,38$ i.e./kg. Farmakokinetične parametre so izračunali iz meritev aktivnosti faktorja IX v vzorcih krvi, odvzetih do 72 ur po vsaki infuziji.

Farmakokinetično oceno so ponovili za zdravilo RIXUBIS v nezaslepljeni, nekontrolirani študiji zdravila RIXUBIS pri preiskovancih moškega spola, ki so sodelovali v prvotni farmakokinetični navzkrižni študiji in so prejeli profilakso z zdravilom RIXUBIS 26 ± 1 tednov (povprečje $\pm$ SD) ter akumulirali vsaj 30 dni izpostavljenosti zdravilu RIXUBIS. Razpon odmerkov zdravila RIXUBIS v študiji ponavljajoče farmakokinetike je bil od $64,48$ do $79,18$ i.e./kg ($n = 23$).

V spodnji preglednici so prikazani farmakokinetični parametri za preiskovance, ki jih je bilo možno oceniti (analiza po protokolu).

Parameter	RIXUBIS Prvotna navzkrižna študija (N = 25)	RIXUBIS Ponovna ocena (N = 23)
AUC _{0-72 h} (i.e.h/dl) ^a Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ (696,07-1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ (753,85-1626,81)
Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku pri C _{max} (i.e./dl:i.e./kg) ^b Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Razpolovna doba (h) Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C _{max} (i.e./dl) Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)
Povprečni čas zadrževanja (h) Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ (22,25-47,78)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Povprečje $\pm$ SD Mediana (razpon)	$2,02 \pm 0,77$ $1,72$ (1,10-3,94)	$1,79 \pm 0,45$ $1,74$ (1,12-2,72)

Parameter	RIXUBIS Prvotna navzkrižna študija (N = 25)	RIXUBIS Ponovna ocena (N = 23)
Očistek (dl/(kg.h))	0,0644±0,0133	0,0602±0,0146
Povprečje ± SD	0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0576 (0,0413-0,0945)
Mediana (razpon)		

- ^a Površina pod krivuljo odvisnosti plazemske koncentracije od časa od 0 do 72 ur po infuziji.
- ^b Izračunano kot ($C_{\max}$ – izhodiščni faktor IX), deljeno z odmerkom v i.e./kg, pri čemer je $C_{\max}$ največja vrednost meritve faktorja IX po infuziji.
- ^c Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 minut po infuziji so določili za vse preiskovance v kombinirani študiji faze 1/3 na 1. dan izpostavitve, 5., 13. in 26. teden ter na koncu študije ali ob prekinitvi sodelovanja, če se to ni ujemalo s 26. tednom. Podatki kažejo, da je porast aktivnosti faktorja IX po odmerku stalen skozi čas (glejte preglednico v nadaljevanju).

	1. dan izpostavitve (N = 73)	5. teden (N = 71)	13. teden (N = 68)	26. teden (N = 55)	Zaključek / prekinitev študije ^b (N = 23)
Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 min po infuziji (i.e./dl: i.e./kg) ^a Povprečje ± SD Mediana (razpon)	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 Izračunano kot ($C_{30 \text{ min}}$ – izhodiščni faktor IX), deljeno z odmerkom v i.e./kg, pri čemer je $C_{30 \text{ min}}$ vrednost meritve faktorja IX 30 minut po infuziji.
- ^b Če se ne ujema s 26. tednom.

Pediatrična populacija (predhodno zdravljeni bolniki, mlajši od 12 let)

Vseh 23 preiskovancev moškega spola je prestalo začetno farmakokinetično ocenjevanje zdravila RIXUBIS brez krvavitev kot del kombinirane pediatrične študije faze 2/3. Preiskovanci so bili randomizirani v eno od dveh zaporedij vzorčenja krvi, da se zmanjša obremenitev posameznega preiskovanca s pogostim jemanjem krvi. Povprečje (± SD) odmerka zdravila RIXUBIS v polnem naboru protokolnih podatkov za analizo (n = 23) je bilo $75,50 \pm 3,016$ i.e./kg, mediana 75,25 i.e./kg, razpon pa od 70,0 do 83,6 i.e./kg. Farmakokinetične parametre so izračunali iz meritev aktivnosti faktorja IX v vzorcih krvi, odvzetih do 72 ur po infuziji.

V spodnji preglednici so prikazani farmakokinetični parametri za vse preiskovance (polni nabor podatkov za analizo).

Parameter	<6 let (N = 11)	6 - < 12 let (N = 12)	Vsi (N = 23)
AUC _{nesk} (i.e.h/dl) ^a Povprečje ± SD Mediana (razpon)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Razpolovna doba (h) Povprečje ± SD Mediana (razpon)	27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32,2)	23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27,4)	25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)
Povprečni čas zadrževanja (h) Povprečje ± SD Mediana (razpon)	30,62 ± 3,27 30,08 (26,2-36,2)	25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Povprečje ± SD Mediana (razpon)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Očistek (dl/(kg.h)) Povprečje ± SD Mediana (razpon)	0,1058 ± 0,01650 0,1050 (0,081-0,144)	0,0874 ± 0,01213 0,0863 (0,069-0,108)	0,0962 ± 0,01689 0,0935 (0,069-0,144)

^a Ploščina pod krivuljo odvisnosti plazemske koncentracije od časa od 0 do neskončnosti.

^b Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 minut po infuziji so določili za vse preiskovance v kombinirani študiji faze 2/3 ob začetni farmakokinetični oceni (na 1. dan izpostavitve), 5., 13. in 26. teden ter na koncu študije ali ob prekinitvi sodelovanja, če se to ni ujemalo s 26. tednom. Podatki kažejo, da je porast aktivnosti faktorja IX po odmerku stalen skozi čas v vseh pediatričnih starostnih skupinah. Glejte spodnje preglednice.

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 minut po infuziji zdravila RIXUBIS za obe pediatrični starostni skupini:

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 min po infuziji	Farmakokinetika (ED 1) Vsi (N = 22)	5. teden Vsi (N = 23)	13. teden Vsi (N = 21)	26. teden Vsi (N = 21)
(i.e./dl: i.e./kg) ^a Povprečje ± SD Mediana (razpon)	0,67 ± 0,16 0,69 (0,31 – 1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48 – 0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51-1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51-1,01)

^a Izračunano kot (C_{30 min} – izhodiščni faktor IX), deljeno z odmerkom v i.e./kg, pri čemer je C_{30 min} vrednost meritve faktorja IX 30 minut po infuziji.

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 minut po infuziji zdravila RIXUBIS, pediatrični bolniki <6 let:

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 min po infuziji	Farmakokinetika (ED 1) Vsi (N = 10)	5. teden Vsi (N = 11)	13. teden Vsi (N = 10)	26. teden Vsi (N = 10)
(i.e./dl: i.e./kg) ^a Povprečje ± SD Mediana (razpon)	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 Izračunano kot (C_{30 min} – izhodiščni faktor IX), deljeno z odmerkom v i.e./kg, pri čemer je C_{30 min} vrednost meritve faktorja IX 30 minut po infuziji.

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 minut po infuziji zdravila RIXUBIS, pediatrični bolniki od 6 do <12 let:

Porast aktivnosti faktorja IX po odmerku 30 min po infuziji	Farmakokinetika (ED 1) Vsi (N = 12)	5. teden Vsi (N = 12)	13. teden Vsi (N = 11)	26. teden Vsi (N = 11)
(i.e./dl: i.e./kg) ^a Povprečje ± SD Mediana (razpon)	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 Izračunano kot ($C_{30 \text{ min}}$ – izhodiščni faktor IX), deljeno z odmerkom v i.e./kg, pri čemer je $C_{30 \text{ min}}$ vrednost meritve faktorja IX 30 minut po infuziji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo RIXUBIS ni bilo trombogeno v odmerku 750 i.e./kg v modelu staze pri kuncih (Wesslerjev preskus).

Pri makakih *Macaca fascicularis* zdravilo RIXUBIS ni povzročilo neželenih kliničnih, dihalnih ali srčno-žilnih učinkov do odmerka 450 i.e./kg.

Raziskave karcinogenosti, okvar plodnosti in učinkov na razvoj ploda niso bile opravljene.

V študijah toksičnosti enkratnih in večkratnih odmerkov so miši, podgane in makaki *Macaca fascicularis* dobro prenašali zdravilo RIXUBIS do odmerkov 7500 i.e./kg (enkratni odmerek) oz. 750 i.e./kg (večkratna uporaba).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
manitol
natrijev klorid
kalcijev klorid
L-histidin
polisorbat 80

Vehikel

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Za zdravilo uporabljajte le plastične brizge z luer lock nastavkom. Nepravilno odmerjanje je lahko posledica adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja IX na notranje površine infuzijske opreme.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za obdobje 3 ur pri temperaturi do 30 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo nemudoma uporabiti, razen če način rekonstitucije izključi tveganje mikrobne kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje hrambe med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Ne shranjujte v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo

Eno pakiranje vsebuje: vialo s praškom (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in potezno zaporko, vialo s 5 ml vehikla (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutilna guma ali bromobutilna guma) in »flip-off« zaporko ter brezigelni pripomoček za rekonstitucijo (BAXJECT II).
Velikost pakiranja po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo RIXUBIS se daje intravensko po rekonstituciji praška s priloženim vehiklom.

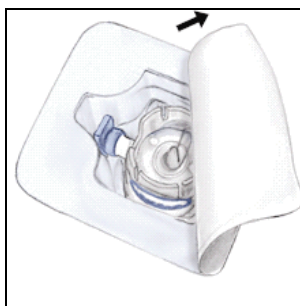
- Za rekonstitucijo uporabite izključno priložena vehikel in pripomoček za rekonstitucijo (BAXJECT II).
- Za uporabo potrebujete brizgo z luer lock nastavkom.
- Pripomočka BAXJECT II ne uporabite, če sta njegov sistem sterilne bariere ali njegova ovojnina poškodovana ali če ima pripomoček znake okvare.

Rekonstitucija

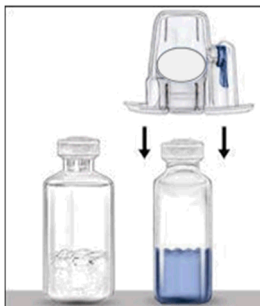
Uporabljajte aseptično tehniko.

1. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite vialo praška RIXUBIS in vialo vehikla RIXUBIS in počakajte, da se ogrejeta na sobno temperaturo (med 15 °C in 30 °C).
2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
3. Z vial s praškom in vehiklom snemite zaporki.
4. Zamaška očistite z zložencem, omočenim z alkoholom. Viali položite na ravno, čisto površino.
5. Pakiranje pripomočka BAXJECT II odprite tako, da odlepите papirnati del ovojnine, ne da bi se dotaknili notranjosti (slika a). Pripomočka ne jemljite iz ovojnine.
6. Ovojnino obrnite in uvedite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Ovojnino primite na robu in jo snemite s pripomočka BAXJECT II (slika b). Ne snemite modrega pokrovčka s pripomočka BAXJECT II.
7. Zdaj ko je pripomoček BAXJECT II nameščen na viali z vehiklom, sistem obrnite tako, da je viala z vehiklom zgoraj. Belo plastično konico uvedite skozi zamašek vial s praškom RIXUBIS. Vakuum bo posesal vehikel v vialo s praškom RIXUBIS (slika c).
8. Celoten sistem previdno vrtite, da se vsebina raztopi. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 2 minutah). Prepričajte se, da se je prašek RIXUBIS popolnoma raztopil, sicer vsa rekonstituirana raztopina ne bo prešla skozi filter v pripomočku. Rekonstituirana zdravila je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in sprememb barve. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo usedlino.

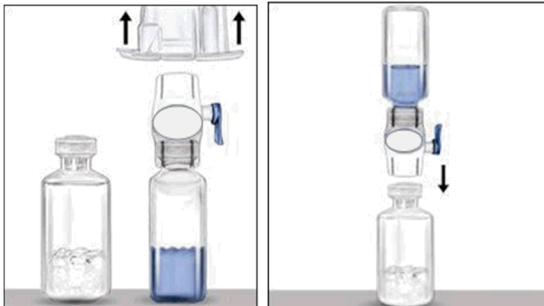
Slika a



Slika b



Slika c



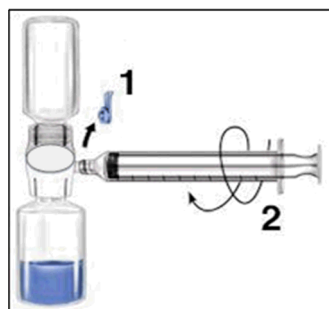
Pripravka po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
Uporabite nemudoma.

Uporaba

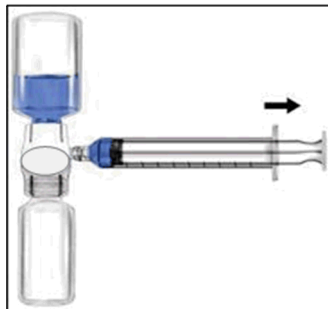
Uporablajte aseptično tehniko.

1. S pripomočka BAXJECT II snemite modri pokrovček. **V brizgo ne povlecite zraka.** Brizgo privijte na pripomoček BAXJECT II (slika d).
2. Sistem obrnite tako, da je viala z rekonstituirano raztopino na vrhu. Rekonstituirano raztopino povlecite v brizgo tako, da počasi povlečete bat (slika e).
3. Brizgo snemite.
4. Na brizgo namestite iglo z metuljčkom. Zdravilo injicirajte intravensko. Raztopino je treba dajati počasi, s hitrostjo, ki zagotavlja ugodje bolnika, in sicer največ 10 ml na minuto.

Slika d



Slika e



Če je možno, vsakič ko uporabite zdravilo RIXUBIS, zabeležite ime in serijo zdravila (npr. v svoj dnevnik), da zagotovite sledljivost uporabljenih zdravil in njihovih serij.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. december 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 14. november 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke zdravilne učinkovine

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

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

Imena in naslovi proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RIXUBIS 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. nonakoga gama, pribl. 50 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbat 80.

Vehikel: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom, 1 pripomoček BAXJECT II

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite nemudoma.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/970/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIXUBIS 250

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RIXUBIS 250 i.e. prašek za injiciranje
nonakog gama
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilizirana voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RIXUBIS 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 500 i.e. nonakoga gama, pribl. 100 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbat 80.

Vehikel: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom, 1 pripomoček BAXJECT II

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite nemudoma.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/970/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIXUBIS 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RIXUBIS 500 i.e. prašek za injiciranje
nonakog gama
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilizirana voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RIXUBIS 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1000 i.e. nonakoga gama, pribl. 200 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbit 80.

Vehikel: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom, 1 pripomoček BAXJECT II

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite nemudoma.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/970/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIXUBIS 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RIXUBIS 1000 i.e. prašek za injiciranje
nonakog gama
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilizirana voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RIXUBIS 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 2000 i.e. nonakoga gama, pribl. 400 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbat 80.

Vehikel: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom, 1 pripomoček BAXJECT II

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite nemudoma.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Dunaj

Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/970/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIXUBIS 2000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RIXUBIS 2000 i.e. prašek za injiciranje
nonakog gama
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilizirana voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RIXUBIS 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 3000 i.e. nonakoga gama, pribl. 600 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, saharoza, kalcijev klorid, histidin, manitol, polisorbat 80.

Vehikel: sterilizirana voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom, 1 pripomoček BAXJECT II

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite nemudoma.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/970/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIXUBIS 3000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RIXUBIS 3000 i.e. prašek za injiciranje
nonakog gama
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno injiciranje.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilizirana voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

RIXUBIS 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
RIXUBIS 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RIXUBIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RIXUBIS
3. Kako uporabljati zdravilo RIXUBIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RIXUBIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RIXUBIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RIXUBIS vsebuje učinkovino nonakog alfa in je pripravek koagulacijskega faktorja IX. Faktor IX je normalna sestavina človeške krvi in je potreben za učinkovito strjevanje krvi. Zdravilo RIXUBIS uporabljajo bolniki s hemofilijo B (Christmasova bolezen, prirojena motnja strjevanja krvi, ki je posledica pomanjkanja faktorja IX). Zdravilo RIXUBIS deluje tako, da nadomesti manjkajoči faktor IX in omogoči strjevanje bolnikove krvi.

Zdravilo RIXUBIS se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B vseh starostnih skupin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RIXUBIS

Ne uporabljajte zdravila RIXUBIS

- če ste alergični na nonakog gama ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na proteine hrčka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri uporabi zdravila RIXUBIS je možen pojav preobčutljivostnih reakcij alergijskega tipa. Nemudoma prekinite infuzijo in obvestite svojega zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če se pri vas pojavijo zgodnji znaki preobčutljivostnih/alergijskih reakcij, kot so koprivnica, izpuščaj, tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, nizek krvni tlak ali anafilaksa (huda alergijska reakcija, ki povzroči oteženo požiranje in/ali dihanje, pordevanje ali otekanje obraza in/ali dlani). Zdravnik vas bo morda moral nemudoma zdraviti zaradi teh reakcij. Zdravnik bo morda opravil tudi preiskavo krvi, da preveri, ali so

se pri vas pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo aktivnost zdravila RIXUBIS (zaviralci), saj se lahko sočasno z alergijami pojavijo tudi zaviralci. Bolniki z zaviralci faktorja IX imajo povečano tveganje za anafilakso pri naslednji uporabi faktorja IX.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se krvavitev ne ustavi po pričakovanjih ali če opazite bistveno povečanje porabe zdravila RIXUBIS, ko želite obvladati krvavitev. Zdravnik bo morda opravil tudi preiskavo krvi, da preveri, ali so se pri vas pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo aktivnost zdravila RIXUBIS (zaviralci). Tveganje za pojav zaviralcev je največje pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zdravili za nadomeščanje faktorja IX, in pri bolnikih v zgodnjih fazah zdravljenja, tj. majhnih otrocih.

Nastajanje faktorja IX v telesu uravnava gen za faktor IX. Pri bolnikih, ki imajo specifične mutacije v genu za faktor IX, kot je velika delecija, obstaja večja verjetnost pojava zaviralca faktorja IX in alergijske reakcije v zgodnjem obdobju zdravljenja s katerim koli koncentratom faktorja IX. Če imate dokazano mutacijo, vas bo zdravnik natančneje spremljal za pojav znakov alergijske reakcije.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen jeter ali srca ali ste pred kratkim prestali večji kirurški poseg, saj imate povečano tveganje za zaplete s strjevanjem krvi (koagulacijo).

Objavljena so poročila o bolezni ledvic (nefrotskem sindromu) po dajanju velikih odmerkov faktorja IX bolnikom s hemofilijo B, ki so imeli zaviralce faktorja IX in alergijske reakcije v preteklosti.

Če je možno, vsakič ko uporabite zdravilo RIXUBIS, zabeležite ime in serijo zdravila (npr. v svoj dnevnik), da zagotovite sledljivost uporabljenih zdravil in njihovih serij.

Druga zdravila in zdravilo RIXUBIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali ste pred kratkim uporabljali katero koli drugo zdravilo. Medsebojno delovanje zdravila RIXUBIS z drugimi zdravili ni znano.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Hemofilija B je pri ženskah zelo redka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo RIXUBIS nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo RIXUBIS vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Glede na telesno maso in odmerjanje zdravila RIXUBIS lahko prejmete več kot eno vialo. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo RIXUBIS

Zdravljenje z zdravilom RIXUBIS bo uvedel zdravnik z izkušnjami pri obravnavi bolnikov s hemofilijo B.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

O odmerku zdravila RIXUBIS, ki ga boste prejeli, bo presodil zdravnik. Odmerek zdravila in trajanje zdravljenja sta odvisna od resnosti pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve, vašega kliničnega stanja, starosti in hitrosti, s katero vaše telo porablja faktor IX, kar je treba redno preverjati.

Zdravilo RIXUBIS se daje z intravensko infuzijo (i.v.) po rekonstituciji praška s priloženim vehiklom, kar opravi zdravnik ali medicinska sestra. Po ustreznem usposabljanju si lahko zdravilo RIXUBIS kot injekcijo dajete sami ali vam jo da kdo drug.

Rekonstitucija in uporaba

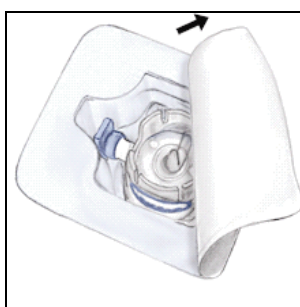
- Za rekonstitucijo uporabite izključno priložena vehikel in pripomoček za rekonstitucijo (BAXJECT II).
- Za uporabo potrebujete brizgo z luer lock nastavkom.
- Pripomočka BAXJECT II ne uporabite, če sta njegov sistem sterilne bariere ali njegova ovojnina poškodovana ali če ima pripomoček znake okvare.

Rekonstitucija

Uporabljajte aseptično tehniko.

1. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite vialo praška RIXUBIS in vialo vehikla RIXUBIS in počakajte, da se ogrejeta na sobno temperaturo (med 15 °C in 30 °C).
2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
3. Z vial s praškom in vehiklom snemite zaporki.
4. Zamaška očistite z zložencem, omočenim z alkoholom. Viali položite na ravno, čisto površino.
5. Pakiranje pripomočka BAXJECT II odprite tako, da odlepите papirnati del ovojnine, ne da bi se dotaknili notranjosti (slika a). Pripomočka ne jemljite iz ovojnine.
6. Ovojnino obrnite in uvedite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Ovojnino primite na robu in jo snemite s pripomočka BAXJECT II (slika b). Ne snemite modrega pokrovčka s pripomočka BAXJECT II.
7. Zdaj ko je pripomoček BAXJECT II nameščen na viali z vehiklom, sistem obrnite tako, da je viala z vehiklom zgoraj. Belo plastično konico uvedite skozi zamašek viala s praškom RIXUBIS. Vakuum bo posesal vehikel v vialo s praškom RIXUBIS (slika c).
8. Celoten sistem previdno vrtite, da se vsebina raztopi. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 2 minutah). Prepričajte se, da se je prašek RIXUBIS popolnoma raztopil, sicer vsa rekonstituirana raztopina ne bo prešla skozi filter v pripomočku. Rekonstituirana zdravila je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in sprememb barve. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo usedlino.

Slika a



Slika b



Slika c



Prilavka po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
Uporabite nemudoma.

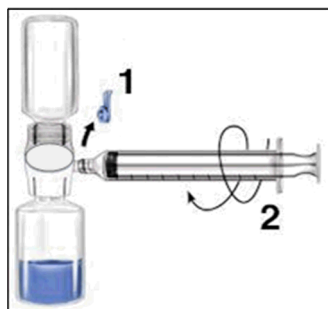
Uporaba

Uporabljajte aseptično tehniko.

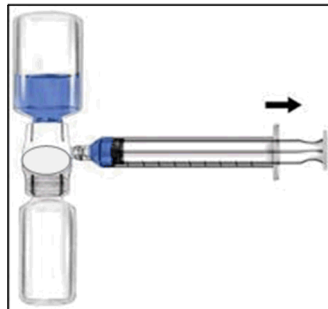
1. S pripomočka BAXJECT II snemite modri pokrovček. **V brizgo ne povlecite zraka.** Brizgo privijte na pripomoček BAXJECT II (slika d).
2. Sistem obrnite tako, da je viala z rekonstituirano raztopino na vrhu. Rekonstituirano raztopino povlecite v brizgo tako, da počasi povlečete bat (slika e).
3. Brizgo snemite.

4. Na brizgo namestite iglo z metuljčkom. Zdravilo injicirajte intravensko. Raztopino je treba dajati počasi, s hitrostjo, ki zagotavlja ugodje bolnika, in sicer največ 10 ml na minuto.

Slika d



Slika e



Če je možno, vsakič ko uporabite zdravilo RIXUBIS, zabeležite ime in serijo zdravila (npr. v svoj dnevnik), da zagotovite sledljivost uporabljenih zdravil in njihovih serij.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila RIXUBIS, kot bi smeli

Pri uporabi zdravila tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če ste injicirali večji odmerek zdravila RIXUBIS, kot je priporočeno, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo RIXUBIS

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednjo injekcijo injicirajte po razporedu in nadaljujte po navodilu zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo RIXUBIS

Uporabe zdravila RIXUBIS ne smete prekiniti brez posvetovanja s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila RIXUBIS je možen pojav preobčutljivostnih reakcij alergijskega tipa. Med takšne reakcije sodijo pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja zdravila, mrzlica, pordelost, letargija, nemirnost, mravljinčenje, koprivnica, srbenje in izpuščaj, nizek krvni tlak, pospešeno bitje srca, tiščanje v prsih, oteženo dihanje, otekanje žrela, anafilaksija (huda alergijska reakcija), glavobol, siljenje na bruhanje in bruhanje. Če se pri vas pojavijo ti znaki, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vas bo morda moral nemudoma zdraviti zaradi teh reakcij (glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Pri uporabi zdravila RIXUBIS so se pojavili naslednji stranski učinki:

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremenjeno okušanje,
- bolečine v okončinah.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost).

Težav s čezmernim strjevanjem krvi (tromboembolični dogodki) pri uporabi tega zdravila niso ugotovili, vendar se lahko pojavijo pri katerem koli pripravku faktorja IX. Med te dogodke sodijo srčni infarkt, krvni strdki v venah ali krvni strdki v pljučih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RIXUBIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

Rekonstituirano raztopino uporabite nemudoma.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra in brezbarvna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo RIXUBIS

- Učinkovina je nonakog gama (rekombinantni humani koagulacijski faktor IX). Ena viala vsebuje nominalno 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. nonakoga gama, rekombinantnega humanega koagulacijskega faktorja IX (rDNA), kar po rekonstituciji s 5 ml vehikla ustreza koncentraciji 50, 100, 200, 400 ali 600 i.e./ml.
- Druge sestavine (pomožne snovi) v prašku so saharoza, manitol, natrijev klorid, kalcijev klorid, L-histidin, polisorbit 80.

Viala z vehiklom: 5 ml sterilizirane vode za injekcije.

Izgled cepiva RIXUBIS in vsebina pakiranja

RIXUBIS je v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje.

Vsebnosti pakiranja je:

- ena viala praška RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. v stekleni viali z zamaškom iz gume,
- ena viala s 5 ml sterilizirane vode za injekcije v stekleni viali z zamaškom iz gume,
- en pripomoček BAXJECT II (brezigelni pripomoček za rekonstitucijo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se infuzij. Odziv na faktor IX se lahko razlikuje pri posameznih bolnikih, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in zvečanjem aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri prelahkih in pretežkih bolnikih. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja IX v plazmi).

Za zagotovitev želene aktivnosti faktorja IX v plazmi je priporočljivo natančno spremljanje s primernim testom za aktivnost faktorja IX. Po potrebi prilagodite odmerek in pogostnost ponavljajočih se infuzij. Pri določanju aktivnosti faktorja IX v krvi bolnikov z *in vitro* enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja IX v

plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v testu. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov za test.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve, bolnikovega kliničnega stanja, starosti in farmakokinetičnih parametrov faktorja IX, kot sta porast aktivnosti faktorja IX po odmerku in razpolovna doba.

Število danih enot faktorja IX izražamo v mednarodnih enotah, skladno z veljavnim standardom SZO za pripravke faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi je izražena v odstotkih (glede na običajno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota aktivnosti faktorja IX ustreza količini faktorja IX v enem ml normalne človeške plazme.

Odrasla populacija

Zdravljenje po potrebi:

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 mednarodna enota faktorja IX na kg telesne mase pri bolnikih, starih 12 let in več, zviša aktivnost faktorja IX v plazmi za 0,9 i.e./dl (razpon od 0,5 do 1,4 i.e./dl) ali 0,9 % normalne aktivnosti (za več informacij glejte poglavje 5.2).

Potrebni odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & \text{obratna vrednost} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \text{ugotovljene aktivnosti} \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & (\text{dl/kg}) \end{array}$$

Pri prirastnem zvečanju aktivnosti 0,9 i.e./dl na i.e./kg se odmerek izračuna na naslednji način:

$$\begin{array}{lclclcl} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & 1,1 \text{ dl/kg} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \\ & & & & (\%) \text{ ali (i.e./dl)} & & \end{array}$$

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

V primerih spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju. Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure)/trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitev</u> Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustno votlino	20 – 40	Ponavljajte na vsakih 24 ur. Najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki se kaže z bolečino, ne ustavi oziroma ne dosežemo celjenja.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Infuzijo ponavljajte na vsakih 24 ur 3 do 4 dni ali več, dokler ne izgine bolečina in preneha akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarne krvavitve	60 – 100	

Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure)/trajanje zdravljenja (dnevi)
		Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler ne mine ogroženost.
<u>Kirurški poseg</u> Manjši, vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur najmanj 1 dan, do zacelitve.
<u>Večji kirurški poseg</u>	80 – 100 (pred posegom in po posegu)	Infuzijo ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja IX med 30 % in 60 %.

Posebej pri večjih kirurških posegih in smrtno nevarnih krvavitvah je zelo pomembno natančno spremljanje nadomestne terapije.

Profilaksa

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo B, starih 12 let ali več, običajno uporabljamo odmerke od 40 do 60 i.e. faktorja IX na kg telesne mase na vsake 3 do 4 dni. V nekaterih primerih, odvisno od bolnikove farmakokinetike, starosti, fenotipa krvavitve in telesne dejavnosti, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Kontinuirana infuzija

Zdravila RIXUBIS ne dajajte s kontinuirano infuzijo.

Pediatrična populacija

Bolniki, stari od 12 do 17 let:

Odmerjanje je enako pri odraslih in pediatrični populaciji v starosti od 12 do 17 let.

Bolniki, mlajši od 12 let:

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja IX temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja IX na kg telesne mase pri bolnikih, mlajših od 12 let, zviša aktivnost faktorja IX v plazmi za 0,7 i.e./dl (razpon od 0,31 do 1,0 i.e./dl) ali 0,7 %normalne aktivnosti (za več informacij glejte poglavje 5.2).

Potrebni odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

Bolniki, mlajši od 12 let:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & \text{obratna vrednost} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \text{ugotovljene aktivnosti} \\ & & & & \text{(\%)} \text{ ali (i.e./dl)} & & \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Pri porastu aktivnosti faktorja IX po odmerku 0,7 i.e./dl na i.e./kg se odmerek izračuna na naslednji način:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Potrebno} & = & \text{telesna masa (kg)} & \times & \text{želeno povečanje} & \times & 1,4 \text{ dl/kg} \\ \text{št. enot} & & & & \text{faktorja IX} & & \\ & & & & \text{(\%)} \text{ ali (i.e./dl)} & & \end{array}$$

Kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih lahko uporabimo enako preglednico kot za odrasle (glejte zgoraj).

Profilaksa:

Razpon priporočenih odmerkov za pediatrične bolnike, mlajše od 12 let, je 40 do 80 i.e./kg v presledkih po 3 do 4 dni. V nekaterih primerih, odvisno od bolnikove farmakokinetike, starosti, fenotipa krvavitve in telesne dejavnosti, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.