

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 1.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 2.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 3.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

RIXUBIS 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 250 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), svarende til en koncentration på 50 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

RIXUBIS 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 500 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), svarende til en koncentration på 100 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

RIXUBIS 1.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 1.000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), svarende til en koncentration på 200 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

RIXUBIS 2.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 2.000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), svarende til en koncentration på 400 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

RIXUBIS 3.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 3.000 IE nonacog gamma, rekombinant human koagulationsfaktor IX (rDNA), svarende til en koncentration på 600 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

Potensen (IE) bestemmes ved hjælp af Den Europæiske Farmakopés 1-trins koagulationsanalyse. RIXUBIS' specifikke aktivitet er ca. 200-390 IE/mg protein.

Nonacog gamma (rekombinant koagulationsfaktor IX) er et enkeltkædet rensed glykoprotein med 415 aminosyrer. Det er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en cellelinje fra kinesiske hamstres ovarier.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Et hætteglas indeholder 19 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Pulveret er hvidt til råhvidt. Solvensen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel). RIXUBIS er indiceret til patienter i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering af behandlingen

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor IX-niveauet som vejledning til den dosis, der skal administreres, og til doseringsintervallet ved gentagne infusioner. De enkelte patienter kan respondere forskelligt på faktor IX og udvise forskellige halveringstider og bedringsrater. Ved dosering baseret på kropsvægt kan justering være nødvendig hos under- og overvægtige patienter. Ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma) uundværlig.

For at sikre at den ønskede faktor IX-aktivitet nås, anbefales omhyggelig monitorering af plasmakoncentrationen med en relevant faktor IX-aktivitetsanalyse, og om nødvendigt bør der foretages passende justering af dosis og doseringsinterval ved gentagne infusioner. Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins-koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patienternes blodprøver, kan resultaterne af faktor IX-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencestandard, der bruges i analysen. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor IX-manglen er, af blødningsstedet og -omfanget samt af patientens kliniske tilstand, alder og faktor IX's farmakokinetiske parametre, f.eks. trinvis bedring og halveringstid.

Antallet af faktor IX-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed faktor IX-aktivitet svarer til mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Voksen population

Behandling efter behov:

Beregning af den nødvendige dosis faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed faktor IX pr. kg legemsvægt øger aktiviteten af faktor IX i plasma med 0,9 IE/dl (interval fra 0,5 til 1,4 IE/dl) eller 0,9 % af den normale aktivitet hos patienter på 12 år og derover (se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger).

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

$$\begin{array}{l} \text{Krævede} \\ \text{enheder} \end{array} = \text{legemsvægt (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{ønsket faktor IX-forøgelse} \\ (\%) \text{ eller (IE/dl)} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{den reciprokke værdi af} \\ \text{den observerede bedring} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

For at opnå en trinvis bedring på 0,9 IE/dl pr. IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

$$\begin{array}{l} \text{Krævede} \\ \text{enheder} \end{array} = \text{legemsvægt (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{ønsket faktor IX-forøgelse} \\ (\%) \text{ eller (IE/dl)} \end{array} \quad \times \quad 1,1 \text{ dl/kg}$$

Den mængde, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor IX-aktiviteten ikke falde under det givne plasma-aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Krævet faktor IX-niveau (%) eller (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer)/ Behandlingsvarighed (dage)
<u>Hæmoragi</u> Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gentag hver 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Gentag infusionen hver 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger	60-100	Gentag infusionen hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
<u>Kirurgi</u> Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30-60	Hver 24. time, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	80-100 (præ- og postoperativt)	Gentag infusionen hver 8.-24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået, derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor IX-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Omhyggelig monitorering af substitutionsbehandlingen er særlig vigtig ved større kirurgiske indgreb og livstruende blødninger.

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødning hos patienter med svær hæmofili B er de sædvanlige doser 40-60 IE faktor IX pr. kg legemsvægt i intervaller på 3 til 4 dage for patienter på 12 år og derover. I nogle tilfælde kan det - afhængigt af den enkelte patients farmakokinetik, alder, fysiske aktivitet samt resultatet af fænotypeanalysen - være nødvendigt med kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Kontinuerlig infusion

RIXUBIS må ikke administreres som kontinuerlig infusion.

Pædiatrisk population

Patienter i alderen 12 til 17 år:

Dosering er den samme hos voksen og pædiatrisk population fra 12 til 17 år.

Patienter under 12 år:

Behandling efter behov

Beregningen af den nødvendige dosis faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed faktor IX pr. kg legemsvægt øger plasma faktor IX's aktivitet med 0,7 IE/dl (interval fra 0,31 til 1,0 IE/dl) eller 0,7 % af den normale aktivitet hos patienter under 12 år (se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger).

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Patienter under 12 år

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\% eller (IE/dl))} \times \text{den reciprokke værdi af den observerede bedring (dl/kg)}$$

For at opnå en trinvis bedring på 0,7 IE/dl pr. IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\% eller (IE/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Tabellen for voksne kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb (se ovenfor).

Profylakse

Det anbefalede dosisområde for pædiatriske patienter under 12 år er 40-80 IE/kg med intervaller på 3 til 4 dage. I nogle tilfælde kan det - afhængigt af den enkelte patients farmakokinetik, alder, fysiske aktivitet samt resultatet af fænotypeanalysen - være nødvendigt med kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Administration

Intravenøs anvendelse.

I tilfælde af selvadministration eller administration af en omsorgsperson er relevant oplæring nødvendig.

RIXUBIS skal administreres med en hastighed, der er behagelig for patienten, op til maksimalt 10 ml/min.

Den rekonstituerede injektionsvæske er klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH-værdi på 6,8 til 7,2. Osmolaliteten er større end 240 m osmol/kg.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Der bør kun anvendes luer-lock-sprøjter af plastik sammen med dette præparat.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der er rapporteret allergilignende overfølsomhedsreaktioner med RIXUBIS. Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner. Patienter eller deres omsorgspersoner skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte lægen, hvis der opstår overfølsomhedssymptomer. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusive nældefeber, generaliseret urticaria, thoraxkonstriktion, hvæsende åndedræt, hypotension og anafylaksi.

Der er størst risiko i de tidlige faser af den første eksponering for faktor IX-koncentrater hos tidligere ubehandlede patienter, især hos patienter med højrisiko-genmutationer. I litteraturen er der rapporter, som viser en forbindelse mellem forekomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner, især hos

patienter med en højrisiko-genmutation. Alle patienter, der oplever allergiske reaktioner, bør derfor undersøges for tilstedeværelse af inhibitorer.

I tilfælde af shock skal gældende klinisk standard for shockbehandling iværksættes.

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med human koagulationsfaktor IX (rDNA)-præparater skal patienterne monitoreres for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), der bør kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) under anvendelse af relevante biologiske test.

I litteraturen er der rapporter, som viser en forbindelse mellem forekomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Alle patienter, der oplever allergiske reaktioner, bør derfor undersøges for tilstedeværelsen af inhibitorer. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksposition for faktor IX.

På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX-koncentrater bør de første administrationer af faktor IX foretages under lægeligt opsyn ud fra den behandlende læges vurdering, med mulighed for korrekt medicinsk behandling af allergiske reaktioner.

Nefrotisk syndrom

Der er rapporteret nefrotisk syndrom efter forsøg på immuntoleranceinduktion hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer.

Tromboemboli

På grund af den potentielle risiko for trombotiske komplikationer skal klinisk overvågning for tidlige tegn på trombose og konsumptionskoagulopati under anvendelse af relevant biologisk testning initieres, når dette præparat administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til nyfødte og til patienter med risiko for trombotisk fænomen eller DIC. I hvert enkelt tilfælde skal fordelene ved behandling med RIXUBIS vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor IX øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet tages i betragtning.

Hjælpestofrelaterede overvejelser

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er stort set ”natriumfrit”. Afhængigt af kropsvægt og dosering af RIXUBIS kan patienter få mere end ét hætteglas. Dette skal tages i betragtning hvis patienten er på en natriumkontrolleret diæt.

Ældre

Kliniske studier af RIXUBIS har ikke omfattet personer på 65 år og derover. Det vides ikke, om de reagerer anderledes end yngre personer. Som for alle andre patienter bør dosis til en ældre patient bestemmes individuelt.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor IX (rDNA)-præparater og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra brug af faktor IX til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med faktor IX. Faktor IX bør kun bruges under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

Amning

Det vides ikke, om faktor IX/metabolitter udskilles i human brystmælk.

Fertilitet

Der findes ingen data om virkningen af faktor IX på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

RIXUBIS påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, konstriktion af thorax, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende åndedræt) er observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi (herunder shock). Disse reaktioner er forekommet i tæt tidsmæssig sammenhæng med udvikling af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4).

Der er rapporteret nefrotisk syndrom efter forsøg på immuntoleranceinduktion hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer og allergiske reaktioner i anamnesen.

I meget sjældne tilfælde er der observeret udvikling af antistoffer mod hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med hæmofili B kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden vise sig ved utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det, at et specialiseret hæmofilicenter kontaktes.

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter administration af faktor IX-præparater. Risikoen er højst ved præparater med lav renhed. Faktor IX-præparater med lav renhed har været forbundet med tilfælde af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøs trombose og lungeemboli. Faktor IX med høj renhed er sjældent forbundet med sådanne bivirkninger.

Skema over bivirkninger

Kliniske studier med RIXUBIS har omfattet 99 forsøgspersoner med mindst én eksponering for RIXUBIS, og der er rapporteret 5 bivirkninger i alt. Skemaet nedenfor er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasser (systemorganklasse og foretrukket term).

Hyppeghed er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Bivirkninger fra kliniske forsøg og spontane rapporter		
Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Hyppighed pr. patient
Immunsystemet	Overfølsomhed ^{a)}	Ikke kendt
Nervesystemet	Dysgeusi	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter	Almindelig

a) Bivirkningen er forklaret i afsnittet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Allergiske reaktioner har manifesteret sig som dyspnø, pruritus, generaliseret urticaria og udslæt.

Pædiatrisk population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være det samme som hos voksne. Der findes imidlertid ingen data fra tidligere ubehandlede patienter, da kun tidligere behandlede patienter er inkluderet i de kliniske studier. Der blev derfor ikke foretaget en immunogenicitetsundersøgelse af inhibitorudviklingen hos denne risikopopulation.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Virksomheden af doser, der er højere end de anbefalede RIXUBIS-doser, er ikke blevet karakteriseret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, koagulationsfaktor IX. ATC-kode: B02BD04.

Virkningsmekanisme

RIXUBIS indeholder rekombinant koagulationsfaktor IX (nonacog gamma). Faktor IX er et enkeltkædet glykoprotein med en molekylemasse på ca. 68.000 Dalton. Det er en K-vitamin-afhængig koagulationsfaktor, der syntetiseres i leveren. Faktor IX aktiveres af faktor XIa i *intrinsic pathway* i koagulationssystemet og af faktor VII/vævsfaktorkompleks i *extrinsic pathway*. Aktiveret faktor IX i kombination med aktiveret faktor VIII aktiverer faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der dannes et koagel.

Farmakodynamisk virkning

Hæmofili B er en kønsrelateret arvelig forstyrrelse af blodkoagulationen, der skyldes et nedsat niveau af faktor IX, og som resulterer i kraftig blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af uheld eller kirurgisk traume. Ved substitutionsterapi øges plasmaniveauet af faktor IX, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og afhjælpning af blødningstendenserne.

Klinisk virkning og sikkerhed

Profylakse og blødningskontrol hos tidligere behandlede patienter på 12 år og derover

RIXUBIS' virkning er blevet vurderet i en åben, ikke-kontrolleret del af et kombineret fase 1/3-studie, hvor i alt 73 tidligere behandlede drenge/mænd mellem 12 og 59 år fik RIXUBIS efter behov, enten profylaktisk og/eller til behandling af blødningsepisoder. Alle forsøgspersoner havde svær (faktor IX-niveau <1 %) eller moderat svær (faktor IX-niveau ≤ 2 %) hæmofili B. 59 tidligere behandlede patienter fik RIXUBIS profylaktisk. 56 af disse fik RIXUBIS i minimum 3 måneder og blev inkluderet i vurderingen af den profylaktiske virkning. Derudover fik 14 tidligere behandlede patienter RIXUBIS alene til behandling af blødningsepisoder. Forsøgspersonerne i den kohorte, der fik medicin efter behov, skulle have haft mindst 12 dokumenterede behandlingskrævende blødningsepisoder inden for 12 måneder forud for inklusion i studiet. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i kohorten, der fik medicin efter behov, var $3,5 \pm 1,00$ måneder (median 3,4, interval 1,2-5,1 måneder). Den gennemsnitlige totale årlige blødningsrate (ABR) var $33,9 \pm 17,37$ med en median på 27,0 (12,9-73,1).

Den mediane ABR ved profylaktisk behandling med RIXUBIS var 2,0 for alle blødninger, 0,0 for spontane blødninger og 0,0 for ledblødninger. 24 forsøgspersoner (42,9 %) oplevede ingen blødninger.

I alt 249 blødningsepisoder blev behandlet med RIXUBIS, heraf var 197 ledblødninger og 52 ikke-ledblødninger (bløddele, muskler, kropshulrum, intrakranielt mv.). Af de i alt 249 blødningsepisoder var 163 moderate, 71 var ubetydelige, og 15 var alvorlige. Behandlingen blev tilpasset individuelt på basis af sværhedsgrad, årsag og blødningssted. Af de 249 blødningsepisoder blev størstedelen (211; 84,7 %) behandlet med 1-2 infusioner. Den hæmostatiske virkning ved behandling af blødningen blev vurderet som fremragende eller god for 96 % af alle behandlede blødningsepisoder.

Profylakse og blødningskontrol hos tidligere behandlede patienter under 12 år:

RIXUBIS' virkning er blevet vurderet i et kombineret fase 2/3-studie, hvor i alt 23 tidligere behandlede drenge mellem 1,8 og 11,8 år (medianalder 7,10 år) med 11 patienter <6 år fik RIXUBIS profylaktisk og til kontrol af blødningsepisoder. Alle forsøgspersoner havde svær (faktor IX-niveau <1 %) eller moderat svær (faktor IX-niveau ≤ 2 %) hæmofili B. Alle 23 forsøgspersoner fik profylaktisk behandling med RIXUBIS i minimum 3 måneder og blev inkluderet i vurderingen af den profylaktiske virkning.

Den mediane ABR var 2,0 for alle blødninger og 0,0 for spontane blødninger og ledblødninger. 9 forsøgspersoner (39,1 %) oplevede ingen blødninger.

I alt 26 blødningsepisoder blev behandlet med RIXUBIS, hvoraf 23 skyldtes skader, 2 var spontane og 1 af ukendt årsag. 19 blødninger var ikke-ledblødninger (bløddele, muskler, kropshulrum, intrakranielt mv.), og 7 var ledblødninger, hvoraf 1 var blødning i et 'target joint' (led med hyppige blødninger). Af de 26 blødningsepisoder var 15 ubetydelige, 9 var moderate, og 2 var alvorlige. Behandlingen blev tilpasset individuelt på basis af sværhedsgrad, årsag og blødningssted. Størstedelen (23; 88,5 %) blev behandlet med 1-2 infusioner. Den hæmostatiske virkning ved behandling af blødningen blev vurderet som fremragende eller god for 96,2 % af alle behandlede blødningsepisoder.

Perioperativ behandling:

RIXUBIS' sikkerhed og virkning i et perioperativt miljø blev vurderet i et ikke-kontrolleret, prospektivt, åbent, fase 3-multicenterstudie med tidligere behandlede mandlige patienter med svær og moderat svær hæmofili B. Effektanalysen i per-protokol-populationen omfatter 37 kirurgiske indgreb udført på 27 patienter mellem 17 og 57 år, der fik foretaget større eller mindre kirurgiske, dentale eller andre invasive procedurer. Der var 20 større procedurer, herunder 13 ortopædiske og 3 dentale indgreb. 17 procedurer, herunder 10 tandudtrækninger, blev anset for mindre indgreb. Patienter, der fik foretaget større kirurgiske indgreb, skulle gennemføre en farmakokinetisk (PK) vurdering. Alle patienter fik doser, der var baseret på deres seneste individuelle trinvis bedring. Den anbefalede startdosis af RIXUBIS skulle sikre, at faktor IX-aktivitetsniveau på 80-100 % ved større kirurgiske indgreb og 30-60 % ved mindre kirurgiske indgreb blev opretholdt. RIXUBIS blev administreret som bolusinfusioner.

Hæmostase blev opretholdt under hele studiets varighed.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med RIXUBIS hos tidligere ubehandlede patienter ved behandling og profylakse af blødning ved hæmofili B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tidligere behandlede patienter på 12 år og derover:

Et randomiseret, blindet, kontrolleret, farmakokinetisk *crossover*-studie af RIXUBIS og en komparator blev udført med ikke-blødende mandlige forsøgspersoner (≥ 15 år) som led i det kombinerede fase 1/3-pivotalstudie. Forsøgspersonerne fik et af præparaterne som én enkelt intravenøs infusion. Den gennemsnitlige dosis (\pm SD) og mediandosen af RIXUBIS i per-protokol-analysesættet ($n=25$) var henholdsvis $74,69 \pm 2,37$ og $74,25$ IE/kg med et interval på $71,27-79,38$ IE/kg. De farmakokinetiske parametre blev beregnet ud fra målinger af faktor IX-aktiviteten i blodprøver indsamlet op til 72 timer efter hver infusion.

Den farmakokinetiske vurdering blev gentaget for RIXUBIS i et åbent, ikke-kontrolleret studie af RIXUBIS med mandlige forsøgspersoner, der deltog i det indledende farmakokinetiske *crossover*-studie og havde fået RIXUBIS profylaktisk i 26 ± 1 uger (gennemsnit \pm SD) og akkumuleret mindst 30 dages eksponering for RIXUBIS. RIXUBIS-dosisintervallet i det gentagne farmakokinetiske studie var $64,48$ til $79,18$ IE/kg ($n=23$).

Farmakokinetiske parametre hos evaluerbare forsøgspersoner (per-protokol-analyse) er vist i nedenstående tabel.

Parameter	RIXUBIS Indledende <i>crossover</i> -studie (N=25)	RIXUBIS Gentagne studier (N=23)
AUC _{0-72 t} (IE·time/dl) ^a Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$1067,81 \pm 238,42$ $1.108,35$ (696,07-1.571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1.170,26$ (753,85-1.626,81)
Trinvis bedring ved C _{max} (IE/dl:IE/kg) ^b Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Halveringstid (timer) Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C _{max} (IE/dl) Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)
Gennemsnitlig opholdstid (timer) Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ (22,25-47,78)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$2,02 \pm 0,77$ $1,72$ (1,10-3,94)	$1,79 \pm 0,45$ $1,74$ (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg·time)) Gennemsnit \pm SD Median (interval)	$0,0644 \pm 0,0133$ $0,0622$ (0,0426-0,0912)	$0,0602 \pm 0,0146$ $0,0576$ (0,0413-0,0945)

^a Arealet under plasmakoncentration-tids-kurven fra tiden 0-72 timer efter infusion.

^b Beregnet som (C_{max}-baseline-faktor IX) divideret med dosen i IE/kg, hvor C_{max} er den maksimale faktor IX-koncentration målt efter infusion.

^c Fordelingsvolumen ved *steady state*.

Trinvis bedring 30 minutter efter infusion blev bestemt hos alle forsøgspersoner i det kombinerede fase 1/3-studie på eksponeringsdag 1, ved besøgene i uge 5, 13 og 26 samt på tidspunktet for studiets afslutning eller studieophør, hvis dette ikke faldt sammen med uge 26-besøget. Dataene viser, at den trinvis bedring er konsistent over tid (se tabellen nedenfor).

	Eksponeringsdag 1 (N=73)	Uge 5 (N=71)	Uge 13 (N=68)	Uge 26 (N=55)	Ved studiets afslutning/ studieophør^b (N=23)
Trinvis bedring 30 min. efter infusion (IE/dl:IE/kg) ^a Gennemsnit ±SD Median (interval)	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 Beregnet som ($C_{30\text{min}}\text{-baseline-faktor IX}$) divideret med dosen i IE/kg, hvor $C_{30\text{min}}$ er faktor IX-koncentrationen målt 30 minutter efter infusion.

^b Hvis dette ikke falder sammen med uge 26-besøget.

Pædiatrisk population (tidligere behandlede patienter under 12 år)

Alle 23 drenge fik foretaget en indledende farmakokinetisk vurdering af RIXUBIS i en ikke-blødende tilstand som led i det kombinerede pædiatriske fase 2/3-studie. Forsøgspersonerne blev randomiseret til én af to blodprøvetagningssekvenser for at reducere byrden med hyppig blodprøvetagning for de enkelte forsøgspersoner. Den gennemsnitlige dosis (± SD) og mediandosen af RIXUBIS i det fulde analysesæt (n=23) var henholdsvis 75,50±3,016 og 75,25 IE/kg med et interval på 70,0-83,6 IE/kg. De farmakokinetiske parametre blev beregnet ud fra måling af faktor IX-aktiviteten i blodprøver indsamlet op til 72 timer efter infusionen.

Farmakokinetiske parametre for alle forsøgspersoner (fuldt analysesæt) er vist i nedenstående tabel.

Parameter	<6 år (N=11)	6- <12 år (N=12)	Alle (N=23)
AUC _{inf} (IE time/dl) ^a Gennemsnit ±SD Median (interval)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Halveringstid (timer) Gennemsnit ±SD Median (interval)	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)
Gennemsnitlig opholdstid (timer) Gennemsnit ±SD Median (interval)	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) Gennemsnit ±SD Median (interval)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Clearance (dl/(kg.time)) Gennemsnit ±SD Median (interval)	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 Arealet under plasmakoncentration-tids-kurven fra tiden 0 til uendelig.

^b Fordelingsvolumen ved *steady state*.

Trinvis bedring 30 minutter efter infusion blev bestemt for alle forsøgspersoner i det kombinerede fase 2/3-studie ved den indledende farmakokinetiske vurdering (eksponeringsdag 1), ved besøgene i uge 5, 13 og 26 samt på tidspunktet for studiets afslutning eller ophør, hvis dette ikke faldt sammen

med uge 26-besøget. Dataene viser, at den trinvis bedring er konsistent over tid i alle pædiatriske aldersgrupper. Se tabellerne nedenfor.

Trinvis bedring for RIXUBIS 30 minutter efter infusion, begge pædiatriske aldersgrupper:

Trinvis bedring 30 min. efter infusion	PK (ED 1) Alle (N=22)	Uge 5 Alle (N=23)	Uge 13 Alle (N=21)	Uge 26 Alle (N=21)
(IE/dl): IE/kg) ^a Gennemsnit ±SD Median (interval)	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 Beregnet som ($C_{30\text{min}}$ -baseline-faktor IX) divideret med dosen i IE/kg, hvor $C_{30\text{min}}$ er faktor IX-koncentrationen målt 30 minutter efter infusion.

Trinvis bedring for RIXUBIS 30 minutter efter infusion, pædiatriske patienter <6 år:

Trinvis bedring 30 min. efter infusion	PK (ED 1) Alle (N=10)	Uge 5 Alle (N=11)	Uge 13 Alle (N=10)	Uge 26 Alle (N=10)
(IE/dl): IE/kg) ^a Gennemsnit ±SD Median (interval)	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 Beregnet som ($C_{30\text{min}}$ -baseline-faktor IX) divideret med dosen i IE/kg, hvor $C_{30\text{min}}$ er faktor IX-koncentrationen målt 30 minutter efter infusion.

Trinvis bedring for RIXUBIS 30 minutter efter infusion, pædiatriske patienter 6 til <12 år:

Trinvis bedring 30 min. efter infusion	PK (ED 1) Alle (N=12)	Uge 5 Alle (N=12)	Uge 13 Alle (N=11)	Uge 26 Alle (N=11)
(IE/dl): IE/kg) ^a Gennemsnit ±SD Median (interval)	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 Beregnet som ($C_{30\text{min}}$ -baseline-faktor IX) divideret med dosen i IE/kg, hvor $C_{30\text{min}}$ er faktor IX-koncentrationen målt 30 minutter efter infusion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

RIXUBIS var ikke trombogent ved en dosis på 750 IE/kg i en hæmostasemodel hos kaniner (Wessler-test).

RIXUBIS forårsagede ingen kliniske, respiratoriske eller kardiovaskulære virkninger ved doser op til 450 IE/kg hos cynomolgusaber.

Karcinogenicitet, nedsat fertilitet og fosterudvikling er ikke undersøgt.

RIXUBIS blev tolereret godt i toksicitetsstudier med enkeltdosis og gentagne doser udført på mus, rotter og cynomolgusaber i doser op til 7.500 IE/kg (enkeltdosis) og 750 IE/kg (gentagen dosering).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saccharose
Mannitol
Natriumchlorid
Calciumchlorid
L-histidin
Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Der bør kun anvendes luer-lock-sprøjter af plastik sammen med dette præparat. Forkert dosering kan forekomme som følge af adsorption af human koagulationsfaktor IX til de indre overflader i noget infusionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Det er påvist, at injektionsvæskens kemiske og fysiske holdbarhed, mens den er i brug, er 3 timer ved maks. 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes omgående, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker mikrobiel kontaminering. Hvis injektionsvæsken ikke anvendes straks, har brugeren ansvaret for opbevaringstid og -forhold under brug. Må ikke opbevares i køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse

En pakke indeholder et hætteglas med pulver (type I-glas) med prop (butylgummi) og vippelåg, et hætteglas med 5 ml solvens (type I-glas) med prop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi) og vippelåg og et rekonstitutionsdevice (BAXJECT II) uden nål.
Pakningsstørrelse på 1 sæt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

RIXUBIS skal administreres intravenøst efter rekonstitution af pulveret med den medfølgende solvens.

- Solvensen og rekonstitutionsdevicet (BAXJECT II), der følger med i pakken, er kun til brug ved rekonstitution.
- Til administration skal der anvendes en luer-lås-sprøjte.
- BAXJECT II-devicet må ikke anvendes, hvis det sterile filter eller pakningen er beskadiget eller viser tegn på nedbrydning.

Rekonstitution

Brug aseptisk teknik.

1. Hvis præparatet opbevares i køleskab, tages begge RIXUBIS-hætteglassene med henholdsvis pulver og solvens ud af køleskabet. Lad dem antage rumtemperatur (mellem 15 °C og 30 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Tag lågene af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Rens propperne med alkoholservietter. Placer hætteglassene på en plan, ren overflade.
5. Åbn pakken med BAXJECT II-devicet ved at trække papirlåget af uden at røre devicet (fig. a). Lad devicet blive i pakken.
6. Vend pakken rundt og stik den gennemsigtige plastikspids gennem proppen på solvenshætteglasset. Hold fast i kanten af pakken og fjern emballagen fra BAXJECT II (fig. b). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II-devicet.
7. Når BAXJECT II er monteret på solvenshætteglasset, vendes systemet om, så solvensglasset sidder oven på devicet. Stik den hvide plastikspids gennem RIXUBIS-proppen. Vakuummet vil trække solvensen ind i RIXUBIS-hætteglasset (fig. c).
8. Sving forsigtigt, indtil alt stof er opløst. Præparatet opløses hurtigt (inden for 2 minutter). Kontrollér, at RIXUBIS er fuldstændigt opløst, ellers vil ikke al den rekonstituerede opløsning passere gennem enhedens filter. Rekonstituerede lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal være klar og let opaliserende. Brug ikke opløsninger, som er uklare eller har udfældninger.

Fig. a

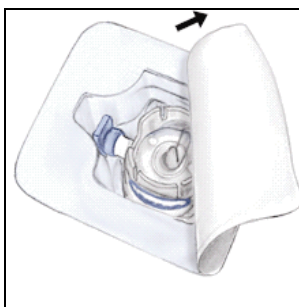
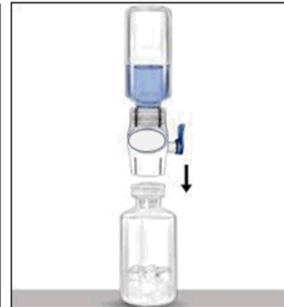


Fig. b



Fig. c

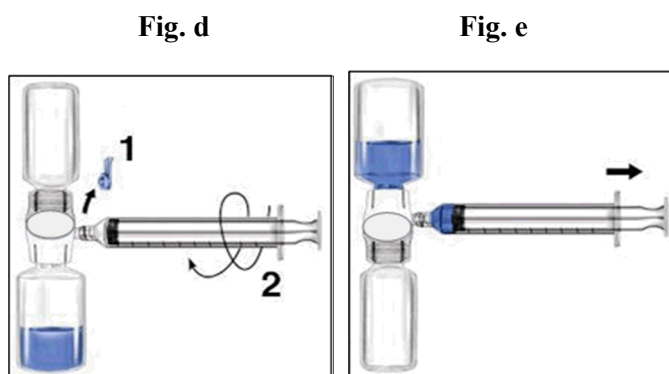


Præparatet må ikke nedkøles efter rekonstitution.
Bruges straks.

Administration

Brug aseptisk teknik.

1. Tag det blå låg af BAXJECT II. **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II (fig. d).
2. Vend systemet om (hætteglasset med den rekonstituerede injektionsvæske skal være øverst). Træk den rekonstituerede injektionsvæske ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (fig. e).
3. Fjern sprøjten fra BAXJECT II.
4. Sæt en sommerfuglekanyle på sprøjten. Injicer intravenøst. Injektionsvæsken skal administreres langsomt med en hastighed, der er behagelig for patienten, maksimalt 10 ml i minuttet.



Når det er muligt, skal du registrere præparatets navn og batchnummer, hver gang du bruger RIXUBIS (f.eks. i din dagbog) for at holde styr på de præparater og produktionsbatcher, du har brugt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Wien
 Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. december 2014
 Dato for seneste fornyelse: 14. november 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIXUBIS 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 250 IE nonacog gamma, ca. 50 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:, som behandleren skal være opmærksom på: natrium (fra natriumchlorid)
Øvrige hjælpestoffer: saccharose, calciumchlorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Solvens: vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 pulverhætteglas, 1 solvenshætteglas, 1 BAXJECT II-device

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Bruges straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/001

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

RIXUBIS 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL PULVERET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

RIXUBIS 250 IE pulver til injektion
nonacog gamma
i.v.-anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Til injektion, engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL SOLVENSEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 500 IE nonacog gamma, ca. 100 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:, som behandleren skal være opmærksom på: natrium (fra natriumchlorid)
Øvrige hjælpestoffer: saccharose, calciumchlorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Solvens: vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 pulverhætteglas/1 solvenshætteglas, 1 BAXJECT II-device

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Bruges straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

RIXUBIS 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL PULVERET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

RIXUBIS 500 IE pulver til injektion
nonacog gamma
i.v.-anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Til injektion, engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL SOLVENSEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 1000 IE nonacog gamma, ca. 200 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:, som behandleren skal være opmærksom på: natrium (fra natriumchlorid)
Øvrige hjælpestoffer: saccharose, calciumchlorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Solvens: vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 pulverhætteglas, 1 solvenshætteglas, 1 BAXJECT II-device

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Bruges straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

RIXUBIS 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL PULVERET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

RIXUBIS 1000 IE pulver til injektion
nonacog gamma
i.v.-anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Til injektion, engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1000 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL SOLVENSEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 2000 IE nonacog gamma, ca. 400 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:, som behandleren skal være opmærksom på: natrium (fra natriumchlorid)
Øvrige hjælpestoffer: saccharose, calciumchlorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Solvens: vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 pulverhætteglas, 1 solvenshætteglas, 1 BAXJECT II-device

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Bruges straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

RIXUBIS 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL PULVERET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

RIXUBIS 2000 IE pulver til injektion
nonacog gamma
i.v.-anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Til injektion, engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2000 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL SOLVENSEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RIXUBIS 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 3000 IE nonacog gamma, ca. 600 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:, som behandleren skal være opmærksom på: natrium (fra natriumchlorid)
Øvrige hjælpestoffer: saccharose, calciumchlorid, histidin, mannitol, polysorbat 80.

Solvens: vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 pulverhætteglas, 1 solvenshætteglas, 1 BAXJECT II-device

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Bruges straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/970/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

RIXUBIS 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL PULVERET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

RIXUBIS 3000 IE pulver til injektion
nonacog gamma
i.v.-anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Til injektion, engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3000 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL SOLVENSEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

RIXUBIS 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 1.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 2.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
RIXUBIS 3.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge RIXUBIS
3. Sådan skal du bruge RIXUBIS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RIXUBIS indeholder det aktive stof nonacog gamma og er et koagulationsfaktor IX-præparat. Faktor IX er en normal bestanddel af menneskers blod og er nødvendig for at blodet kan størkne effektivt. RIXUBIS bruges til patienter med hæmofili B (Christmas' sygdom, en arvelig blodsygdom, der skyldes mangel på faktor IX). Det virker ved at erstatte den manglende faktor IX, så patientens blod kan størkne.

RIXUBIS bruges til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alle aldersgrupper med hæmofili B.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge RIXUBIS

Brug ikke RIXUBIS

- hvis du er allergisk over for nonacog gamma eller et af de øvrige indholdsstoffer i RIXUBIS (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hamsterproteiner

Advarsler og forsigtighedsregler

Der kan være risiko for allergilignende overfølsomhedsreaktioner med RIXUBIS. Stop infusionen og kontakt straks lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du oplever tidlige tegn på overfølsomhed/allergiske reaktioner som f.eks. nældefeber, udslæt, trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk eller anafylaksi (alvorlig allergisk reaktion, der gør det vanskeligt at synke og/eller trække vejret og får ansigt og/eller hænder til at blive røde eller hæve). Lægen kan finde det nødvendigt at behandle dig for disse reaktioner med det samme. Lægen kan også tage en blodprøve for

at undersøge, om du har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitorer), der hæmmer aktiviteten af RIXUBIS, da inhibitorer kan udvikles sammen med allergier. Patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi under fremtidig behandling med faktor IX.

Kontakt straks lægen, hvis en blødning ikke stopper som forventet, eller hvis du oplever en betydelig stigning i brugen af RIXUBIS for at kontrollere en blødning. Lægen kan tage en blodprøve for at undersøge, om du har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitorer), der hæmmer aktiviteten af RIXUBIS. Risikoen for at udvikle inhibitorer er størst hos patienter, der ikke er blevet behandlet med faktor IX som erstatningsmedicin tidligere, eller som er i behandlingens tidlige fase, dvs. hos mindre børn.

Produktionen af faktor IX i kroppen styres af faktor IX-genet. Patienter, der har specifikke forandringer (mutationer) i deres faktor IX-gen, for eksempel hvis der mangler et stykke af et kromosom (større deletion), kan have større risiko for at udvikle faktor IX-inhibitorer og få en allergisk reaktion i starten af den periode, hvor de får et faktor IX-koncentrat. Hvis det er kendt, at du har en sådan mutation, vil lægen derfor overvåge dig tættere for tegn på en allergisk reaktion.

Hvis du lider af en lever- eller hjertesygdom, eller hvis du for nylig har gennemgået en større operation, skal du fortælle det til lægen, da der er en øget risiko for komplikationer med dannelse af blodpropper (koagulation).

Efter høje doser af faktor IX er der rapporteret nyresygdomme (nefrotisk syndrom) hos hæmofili B-patienter, der har udviklet faktor IX-inhibitorer, og som tidligere har haft allergiske reaktioner.

Når det er muligt, skal du registrere præparatets navn og batchnummer, hver gang du bruger RIXUBIS (f.eks. i din dagbog) for at holde styr på de præparater og produktionsbatcher, du har brugt.

Brug af anden medicin sammen med RIXUBIS

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. RIXUBIS har ingen kendte interaktioner med andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Hæmofili B optræder meget sjældent hos kvinder.

Trafik og arbejdssikkerhed

RIXUBIS påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

RIXUBIS indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er stort set ”natriumfrit”. Afhængigt af din kropsvægt og din dosis af RIXUBIS kan du imidlertid få mere end ét hætteglas. Det skal tages i betragtning, hvis du er på en natriumkontrolleret diæt.

3. Sådan skal du bruge RIXUBIS

Behandling med RIXUBIS bliver indledt af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili B.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Din læge afgør, hvilken dosis RIXUBIS du skal have. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af, hvor alvorlig din faktor IX-mangel er, af blødningsstedet og af, hvor meget det bløder, samt af din kliniske tilstand, alder, og hvor hurtigt din krop bruger faktor IX. Dette skal kontrolleres med jævne mellemrum.

RIXUBIS skal gives som intravenøs infusion (i.v.), efter at lægen eller sygeplejersken har blandet pulveret med den medfølgende solvens. Du eller en anden person kan også indgive RIXUBIS som injektion, men kun efter at have fået tilstrækkelig oplæring.

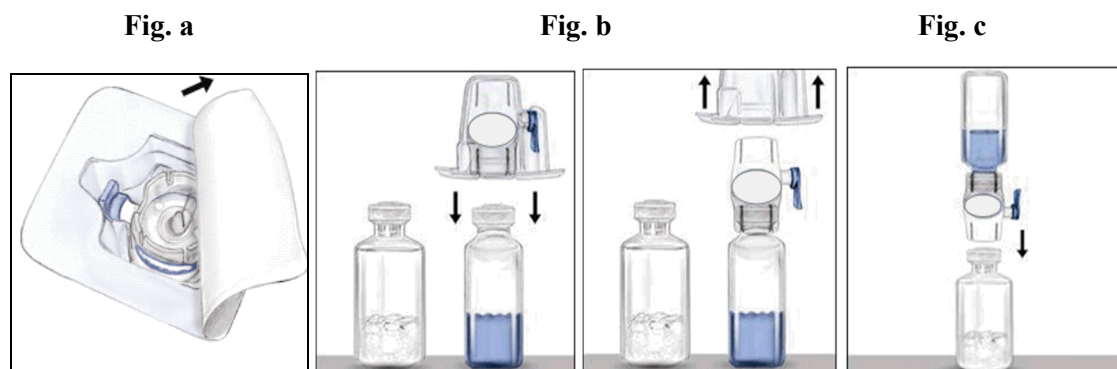
Rekonstitution og indgivelse

- Solvensen og rekonstitutionsenheden (devicet) (BAXJECT II), der følger med i pakken, er kun til brug ved rekonstitution.
- Til administration skal der anvendes en luer-lås-sprøjte.
- BAXJECT II-devicet må ikke anvendes, hvis det sterile filter eller pakningen er beskadiget eller viser tegn på nedbrydning.

Rekonstitution

Brug aseptisk teknik.

1. Hvis præparatet opbevares i køleskab, tages begge RIXUBIS-hætteglassene med henholdsvis pulver og solvens ud af køleskabet. Lad dem antage rumtemperatur (mellem 15 °C og 30 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Tag lågene af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Rens propperne med alkoholrensepinde. Placer hætteglassene på en plan, ren overflade.
5. Åbn pakken med BAXJECT II-devicet ved at trække papirlåget af uden at røre devicet (fig. a). Lad devicet blive i pakken.
6. Vend pakken rundt og stik den gennemsigtige plastikspids gennem proppen på solvenshætteglasset. Hold fast i kanten af pakken og fjern emballagen fra BAXJECT II (fig. b). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II-devicet.
7. Når BAXJECT II er monteret på solvenshætteglasset, vendes systemet om, så solvensglasset sidder oven på devicet. Stik den hvide plastikspids gennem RIXUBIS-proppen. Vakuummet vil trække solvensen ind i RIXUBIS-hætteglasset (fig. c).
8. Sving forsigtigt, indtil alt stof er opløst. Præparatet opløses hurtigt (inden for 2 minutter). Kontrollér, at RIXUBIS er fuldstændig opløst, ellers vil ikke al den rekonstituerede opløsning passere gennem enhedens filter. Rekonstituerede lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen skal være klar og let opaliserende. Brug ikke opløsninger, som er uklare eller har udfældninger.



Præparatet må ikke nedkøles efter rekonstitution.
Bruges straks.

Indgivelse

Brug aseptisk teknik.

1. Tag det blå låg af BAXJECT II. **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II (fig. d).
2. Vend systemet om (hætteglasset med den rekonstituerede injektionsvæske skal være øverst). Træk den rekonstituerede injektionsvæske ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (fig. e).

3. Fjern sprøjten fra BAXJECT II.
4. Sæt en sommerfuglekanyle på sprøjten. Injicer intravenøst. Injektionsvæsken skal administreres langsomt med en hastighed, der er behagelig for patienten, maksimalt 10 ml i minuttet.

Fig. d

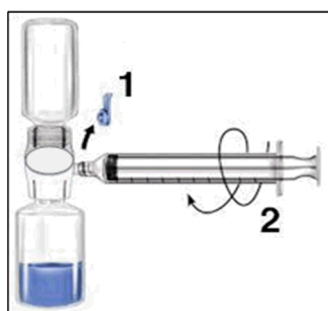
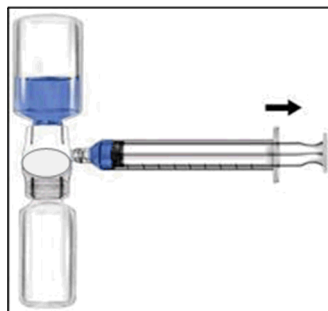


Fig. e



Når det er muligt, skal du registrere præparatets navn og batchnummer, hver gang du bruger RIXUBIS (f.eks. i din dagbog) for at holde styr på de præparater og produktionsbatcher, du har brugt.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis du har brugt for meget RIXUBIS

Brug altid RIXUBIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Hvis du har injiceret mere end den anbefalede dosis RIXUBIS, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Hvis du har glemt at bruge RIXUBIS

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste injektion som planlagt og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge RIXUBIS

Du må ikke stoppe med at bruge RIXUBIS uden at have rådført dig med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan være risiko for allergilignende overfølsomhedsreaktioner med RIXUBIS. Sådanne reaktioner kan omfatte brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, udtalt træthed, rastløshed, prikkende fornemmelse, nældefeber, kløe og udslæt, lavt blodtryk, hurtig puls, trykken i brystet, hvæsende vejrtræning, hævet hals, anafylaksi (alvorlig allergisk reaktion), hovedpine, kvalme og opkastning. Kontakt straks lægen, hvis du oplever sådanne symptomer. Lægen kan finde det nødvendigt at behandle dig for disse reaktioner med det samme (se punkt 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').

Følgende bivirkninger er set med RIXUBIS:

Almindelige bivirkninger (kan ses hos op til 1 ud af 10 patienter)

- ændret smagssans
- smerter i arme og ben.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- allergiske reaktioner (overfølsomhed).

Problemer med overdreven blodstørkning (tromboemboliske episoder) er ikke observeret med dette præparat, men kan forekomme med andre faktor IX-præparater. Disse kan omfatte hjerteanfald, blodpropper i venerne eller blodpropper i lungerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.

Brug den opblandede (rekonstituerede) injektionsvæske straks.

RIXUBIS må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

RIXUBIS indeholder:

- Aktivt stof: nonacog gamma (rekombinant human koagulationsfaktor IX). Hvert pulverhætteglas indeholder nominelt 250, 500, 1.000, 2.000 eller 3.000 IE, svarende til en koncentration på 50, 100, 200, 400 eller 600 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: saccharose, mannitol, natriumchlorid, calciumchlorid, L-histidin og polysorbat 80.

Solvenshætteglas: 5 ml vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

RIXUBIS leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pakken indeholder:

- RIXUBIS 250, 500, 1.000, 2.000 eller 3.000 IE pulver i et hætteglas med gummiprop
- 5 ml vand til injektionsvæsker i et hætteglas med gummiprop
- et BAXJECT II-device (opblandingsenhed uden nål)

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Österreich

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Monitorering af behandlingen

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor IX-niveauet som vejledning til den dosis, der skal administreres, og til doseringsintervallet ved gentagne infusioner. De enkelte patienter kan respondere forskelligt på faktor IX og udvise forskellige halveringstider og bedringsrater. Ved dosering baseret på kropsvægt kan justering være nødvendig hos under- og overvægtige patienter. Ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor IX-aktivitet i plasma) uundværlig.

For at sikre at den ønskede faktor IX-aktivitet nås, anbefales omhyggelig monitorering af plasmakoncentrationen med en relevant faktor IX-aktivitetsanalyse, og om nødvendigt bør der foretages passende justering af dosis og doseringsinterval ved gentagne infusioner. Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor IX-aktiviteten i patienternes blodprøver, kan resultaterne af faktor IX-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencestandard, der bruges i analysen. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor IX-manglen er, af blødningsstedet og -omfanget samt af patientens kliniske tilstand, alder og faktor IX's farmakokinetiske parametre, f.eks. trinvis bedring og halveringstid.

Antallet af faktor IX-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor IX i plasma).

En international enhed faktor IX-aktivitet svarer til mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Voksen population

Behandling efter behov:

Beregning af den nødvendige dosis faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed faktor IX pr. kg legemsvægt øger aktiviteten af faktor IX i plasma med 0,9 IE/dl (interval fra 0,5 til 1,4 IE/dl) eller 0,9 % af den normale aktivitet hos patienter på 12 år og derover (se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger).

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\% eller (IE/dl))} \times \text{den reciprokke værdi af den observerede bedring (dl/kg)}$$

For at opnå en trinvis bedring på 0,9 IE/dl pr. IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\% eller (IE/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Den mængde, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor IX-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Krævet faktor IX-niveau (%) eller (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer)/ Behandlingsvarighed (dage)
<u>Hæmoragi</u> Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gentag hver 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Gentag infusionen hver 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger	60-100	Gentag infusionen hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
<u>Kirurgi</u> Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30-60	Hver 24. time, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	80-100 (præ- og postoperativt)	Gentag infusionen hver 8.-24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået, derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor IX-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Omhyggelig monitorering af substitutionsbehandlingen er særlig vigtig ved større kirurgiske indgreb og livstruende blødninger.

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødning hos patienter med svær hæmofili B er de sædvanlige doser 40-60 IE faktor IX pr. kg legemsvægt i intervaller på 3 til 4 dage for patienter på 12 år og derover. I nogle tilfælde kan det - afhængigt af den enkelte patients farmakokinetik, alder, fysiske aktivitet samt resultatet af fænotypeanalysen - være nødvendigt med kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Kontinuerlig infusion

RIXUBIS må ikke administreres som kontinuerlig infusion.

Pædiatrisk population

Patienter i alderen 12 til 17 år:

Dosering er den samme hos voksen og pædiatrisk population fra 12 til 17 år.

Patienter under 12 år:

Behandling efter behov

Beregningen af den nødvendige dosis faktor IX er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed (IE) faktor IX pr. kg legemsvægt øger plasma faktor IX's aktivitet med 0,7 IE/dl (interval fra 0,31 til 1,0 IE/dl) eller 0,7 % af den normale aktivitet hos patienter under 12 år (se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger).

Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Patienter under 12 år:

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\%)\ eller (IE/dl)} \times \text{den reciprokke værdi af den observerede bedring (dl/kg)}$$

For at opnå en trinvis bedring på 0,7 IE/dl pr. IE/kg beregnes dosis på følgende måde:

$$\text{Krævede enheder} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{ønsket faktor IX-forøgelse (\%)\ eller (IE/dl)} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Tabellen for voksne kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb (se ovenfor).

Profylakse:

Det anbefalede dosisområde for pædiatriske patienter under 12 år er 40-80 IE/kg med intervaller på 3 til 4 dage. I nogle tilfælde kan det - afhængigt af den enkelte patients farmakokinetik, alder, fysiske aktivitet samt resultatet af fænotypeanalysen - være nødvendigt med kortere doseringsintervaller eller højere doser.