

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RIXUBIS 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
RIXUBIS 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
RIXUBIS 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
RIXUBIS 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
RIXUBIS 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### RIXUBIS 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU:ta nonakogi gammaa, rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (rDNA), joka vastaa pitoisuutta 50 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

### RIXUBIS 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU:ta nonakogi gammaa, rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (rDNA), joka vastaa pitoisuutta 100 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

### RIXUBIS 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU:ta nonakogi gammaa, rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (rDNA), joka vastaa pitoisuutta 200 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

### RIXUBIS 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU:ta nonakogi gammaa, rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (rDNA), joka vastaa pitoisuutta 400 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

### RIXUBIS 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 3000 IU:ta nonakogi gammaa, rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (rDNA), joka vastaa pitoisuutta 600 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä Euroopan farmakopean yksivaiheista hyytymistestiä. RIXUBIS-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 200-390 IU/mg proteiinia.

Nonakogi gamma (rekombinantti hyytymistekijä IX) on yksiketjuinen puhdistettu glykoproteiini, jossa on 415 aminohappoa. Sitä tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) solulinjassa.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 19 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai vaaleaa. Liuotin on kirkasta ja väritöntä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia B (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) -potilaiden verenvuodon hoito ja estohoito. RIXUBIS on tarkoitettu kaikkiin ikäryhmiin kuuluville potilaille.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoitoa valvoo hemofilian hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Hoidon seuranta

Hoidon aikana neuvotaan käyttämään asianmukaista hyytymistekijä IX -pitoisuuden määrittystä ohjaamaan annettavan annoksen suuruutta ja annettavien infuusioiden tiheyttä. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä IX:lle voi vaihdella ja siksi puoliintumisajat ja palautuminen voivat olla erilaisia. Painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa ali- tai ylipainoisille potilaille. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman hyytymistekijä IX -aktiivisuus) avulla välttämätöntä.

Jotta voidaan varmistaa, että haluttu hyytymistekijä IX:n aktiivisuustaso plasmassa on saavutettu, suositellaan huolellista seurantaan asianmukaisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuustestin avulla. Toistuvien infuusioiden annokseen ja antotaajuuteen on tarvittaessa tehtävä muutoksia. Kun *in vitro* -tromboplastiiniaika (aPTT) -perusteista yksivaiheista hyytymistestiä käytetään potilaan verinäytteiden tekijä IX:n aktiivisuuden määrittämiseen, testissä käytetyn aPTT-reagenssin tyyppi ja vertailustandardi voivat kumpikin vaikuttaa merkittävästi plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuustuloksiin. Tällä on merkitystä erityisesti, kun testissä käytettävää laboratoriota ja/tai reagensseja vaihdetaan.

### Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuu hyytymistekijä IX:n puutoksen vaikeudesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta, iästä ja hyytymistekijä IX:n farmakokineettisistä parametreista, kuten asteittaisesta palautumisesta ja puoliintumisajasta.

Hyytymistekijä IX:n annettujen yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka liittyvät hyytymistekijä IX -valmisteiden tämänhetkiseen WHO-standardiin. Hyytymistekijä IX:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosenttilukuna (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman hyytymistekijä IX:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä IX:n kyseistä määrää yhdessä millilitrassa tavallista ihmisplasmaa.

### *Aikuiset potilaat*

Hoito tarvittaessa:

Hyytymistekijä IX:n vaaditun annoksen laskeminen perustuu empiiriseen tutkimustulokseen, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö hyytymistekijä IX:ää painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta 0,9 IU:lla/dl (vaihtelualue 0,5-1,4 IU/dl) tai 0,9 %:lla normaalista aktiivisuudesta 12-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (katso lisätietoja kohdasta 5.2).

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai (IU/dl))} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{havaitun saannon} \\ \text{käänteisarvo (dl/kg)} \end{array}$$

Inkrementaaliselle saannolle, jossa 0,9 IU/dl on IU/kg:aa kohti, annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai (IU/dl))} \end{array} \quad \times \quad 1,1 \text{ dl/kg}$$

Annosmäärä ja antotaajuus on aina sopeutettava yksittäisen tapauksen kliiniseen tehokkuuteen.

Seuraavissa verenvuototapahtumissa hyyttymistekijä IX:n aktiivisuus ei saa laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä) vastaavalla ajanjaksolla. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostelun apuna verenvuotoepisodeissa ja leikkauksissa:

<b>Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi</b>	<b>Tarvittava hyyttymistekijä IX:n taso (% tai IU/dl)</b>	<b>Annostiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)</b>
<u>Verenvuoto</u> Varhaisvaiheen vuoto niveleen tai lihakseen tai suun limakalvovuoto	20 - 40	Toista 24 tunnin välein. Vähintään 1 päivä, kunnes kivun ilmaisema verenvuoto on hävinnyt tai potilas on parantunut.
Laajempi vuoto niveleen tai lihakseen tai hematooma	30 - 60	Toista infuusio 24 tunnin välein 3 - 4 päivän ajan tai pidempään, kunnes kipu ja akuutti vamma ovat hävinneet.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60 - 100	Toista infuusio 8-24 tunnin välein, kunnes uhka on hävinnyt.
<u>Leikkaus</u> Pieni leikkaus hampaanpoisto mukaan lukien	30 - 60	24 tunnin välein, vähintään 1 päivän ajan, kunnes potilas on parantunut.
<u>Suuri leikkaus</u>	80 - 100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Toista infuusio 8-24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi, hoida sitten vielä vähintään 7 päivää, jotta hyyttymistekijä IX:n aktiivisuus pysyy 30-60 %:ssa (IU/dl)

Korvaushoidon huolellinen tarkkailu on erityisen tärkeää suurissa leikkauksissa tai hengenvaarallisissa verenvuototapauksissa.

#### *Estohoito*

Pitkäaikaisessa verenvuodon estohoidossa potilaille, joilla on vaikea hemofilia B, tavalliset annokset ovat 40-60 IU:ta hyyttymistekijä IX:ää painokilogrammaa kohti 3-4 päivän välein 12-vuotiaille ja vanhemmille potilaille. Joissakin tapauksissa lyhyemmät annosvälit tai korkeammat annokset voivat olla tarpeen yksittäisen potilaan farmakokinetiikan, iän, verenvuotofenotyypin ja fyysisen aktiivisuuden mukaan.

#### *Jatkuva infuusio*

RIXUBIS-valmistetta ei saa antaa jatkuvana infuusiona.

#### *Pediatriset potilaat*

12-17-vuotiaat potilaat:

Annostus on sama aikuisille ja 12-17-vuotiaille potilaille.

Alle 12-vuotiaat potilaat:

Tarvittaessa annettava hoito

Hyyttymistekijä IX:n vaaditun annoksen laskeminen perustuu empiiriseen tutkimustulokseen, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö hyyttymistekijä IX:ää painokiloa kohti lisää plasman hyyttymistekijä IX:n aktiivisuutta 0,7 IU/dl:llä (vaihtelualue 0,31-1,0 IU/dl) tai 0,7 %:lla normaalista aktiivisuudesta alle 12-vuotiailla potilailla (katso lisätietoja kohdasta 5.2).

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Alle 12-vuotiaat potilaat

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai (IU/dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{havaitun saannon} \\ \text{käänteisarvo (dl/kg)} \end{array}$$

Inkrementaalaiselle saannolle, jossa 0,7 IU/dl on IU/kg:aa kohti, annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai (IU/dl))} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Verenvuototapauksissa ja leikkauksissa voidaan annostuksen apuna käyttää samaa taulukkoa kuin aikuisilla (ks. edellä).

#### *Estohoito*

Alle 12-vuotiaiden potilaiden suositeltu annosalue on 40-80 IU/kg 3-4 päivän välein. Joissakin tapauksissa lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen yksittäisen potilaan farmakokinetiikan, iän, verenvuotofenotyypin ja fyysisen aktiivisuuden mukaan.

#### Antotapa

Laskimoon.

Itselääkitystapauksissa tai huoltajan antaessa lääkityksen asianmukainen koulutus on tarpeen. RIXUBIS on annettava nopeudella, joka takaa potilaan mukavuuden, enintään 10 ml/min.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä, siinä ei näy vieraita hiukkasia ja sen pH on 6,8-7,2. Osmolaalisuus on yli 240 mOsm/kg.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Tämän valmisteen kanssa saa käyttää vain muovisia luer-lock-ruiskuja.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Tunnettu allerginen reaktio hamsteriproteiiniin.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu RIXUBIS-valmisteen käytön yhteydessä. Valmiste sisältää hamsteriproteiini jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita tai heidän huoltajiaan on neuvottava keskeyttämään lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktion varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottuma, levinnyt nokkosihottuma, rinnankiristys, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia.

Riski on korkeimmillaan ensimmäisen hyytymistekijä IX -konsentraattialtistuksen alkuvaiheessa aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP), erityisesti potilailla, joilla on korkean riskin geenimutaatioita. Kirjallisuudessa on raportoitu yhteydestä hyytymistekijä IX -inhibiittorin ja allergisten reaktioiden välillä erityisesti potilailla, joilla on korkean riskin geenimutaatio. Siksi kaikilta allergisia reaktioita saavilta potilailta pitää tutkia inhibiittorin esiintyminen.

Sokkitapauksissa käytetään normaaleja sokin hoitoon tarkoitettuja toimenpiteitä.

### Inhibiittorit

Kun potilaita on hoidettu toistuvasti ihmisen hyytymistekijä IX (rDNA) -valmisteilla, heitä on tarkkailtava neutralisoivien vasta-aineiden (inhibiittorien) varalta, jotka pitää määrittää Bethesda-yksiköinä (BU) käyttämällä soveltuva biologista testausta.

Kirjallisuudessa on raportoitu riippuvuussuhteesta hyytymistekijä IX -inhibiittorin ja allergisten reaktioiden välillä. Siksi kaikilta allergisia reaktioita saavilta potilailta pitää tutkia inhibiittorin esiintyminen. On huomattava, että potilailla, joilla on hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita, saattaa olla suurentunut anafylaksiariski myöhemmän hyytymistekijä IX:n käytön yhteydessä.

Hyytymistekijä IX:ään liittyvän allergisen reaktion riskin vuoksi hyytymistekijä IX:n ensimmäisillä antokerroilla on hoitavan lääkärin harkinnan mukaan järjestettävä tarpeellinen lääketieteellinen seuranta, jotta allergisiin reaktioihin voidaan antaa tarvittavaa hoitoa.

### Nefroottinen oireyhtymä

Nefroottista oireyhtymää on raportoitu immuunitoleranssin induktion yrittämisen jälkeen hemofilia B -potilailla, joilla on hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita.

### Tromboembolia

Tromboottisten komplikaatioiden riskin vuoksi tromboottisen ja konsumptiokoagulopatian varhaisten merkkien kliininen tarkkailu on aloitettava soveltuvalla biologisella testauksella, kun tätä valmistetta annetaan potilaille, joilla on maksasairaus, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille tai potilaille, joilla on tromboottisten ilmiöiden tai DIC-oireyhtymän riski. Kaikissa näissä tapauksissa RIXUBIS-hoidon hyöty on arvioitava suhteessa näiden komplikaatioiden aiheuttamaan riskiin.

### Kardiovaskulaaritapahtumat

Potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, hyytymistekijä IX -korvaushoito voi suurentaa kardiovaskulaaririskiä.

### Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos keskuslaskimovälineitä (CAVD) tarvitaan, CVAD-välineisiin liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrintikohdan tromboosin riski on arvioitava.

### Apuaineisiin liittyvät huomioon otettavat asiat

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopullon kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Painosta ja RIXUBIS-valmisteen annostelusta riippuen potilaat voivat saada useamman kuin yhden injektiopullon. Tämä tulee ottaa huomioon natriumkontrolloitua ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

### Vanhukset

RIXUBIS-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita tai vanhempia tutkimushenkilöitä. Ei tiedetä, reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat tutkimushenkilöt. Iäkkäiden otilaiden annoksen valinta on tehtävä yksilöllisesti, kuten kaikkien potilaiden.

### Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät sekä aikuisiin että lapsiin.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ihmisen hyytymistekijä IX (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja hyytymistekijä IX:n käytöstä raskaana oleville naisille. Hyytymistekijä IX:stä ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Hyytymistekijä IX:ää tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain jos se on selvästi aiheellista.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö hyytymistekijä IX /metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

### Hedelmällisyys

Tietoa hyytymistekijä IX:n vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

RIXUBIS-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyks- tai allergiareaktioita (näitä ovat esimerkiksi angioödeema, infuusiokohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punastelu, levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, alhainen verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnankiristys, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki). Joissakin tapauksissa nämä reaktiot ovat edenneet vaikeaksi anafylaksiaksi, ja ne ovat ilmenneet läheisessä aikayhteydessä hyytymistekijä IX:n inhibiittoreiden kehittymisen kanssa (ks. myös kohta 4.4).

Nefroottista oireyhtymää on raportoitu immuunitoleranssin induktion yrittämisen jälkeen hemofilia -potilailla, joilla on hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita ja joilla on ollut allergisia reaktioita.

Yliherkkyyksireaktioiden yhteydessä vasta-aineiden kehittymistä hamsteriproteiineja vastaan on havaittu hyvin harvoin.

Potilailla, joilla on hemofilia B, voi kehittyä neutralisoivia vasta-aineita (inhibiittoreita) hyytymistekijä IX:lle. Jos tällaisia inhibiittoreita ilmenee, tila ilmenee riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen keskukseseen.

Hyytymistekijä IX -valmisteiden annon jälkeen on olemassa tromboembolisten episodien mahdollinen riski, ja riski on suurempi, jos valmisteiden puhtaus on alhainen. Alhaisen puhtauden hyytymistekijä IX -valmisteiden käyttö on liitetty sydäninfarktitaapauksiin, DIC-oireyhtymään, laskimotukokseen ja keuhkoemboliaan. Korkean puhtauden hyytymistekijä IX on liitetty harvoin tällaisiin haittavaikutuksiin.

### Haittavaikutustaulukko

RIXUBIS-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 99 tutkimushenkilöä, joilla oli vähintään yksi altistuskerta RIXUBIS-valmisteelle, ja haittavaikutuksia raportoitiin yhteensä 5. Alla oleva taulukko on luokiteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaan (elinjärjestelmäluokitus ja suositeltu termi).

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Lääkkeen haittavaikutukset, kliinisistä tutkimuksista ja spontaaneista ilmoituksista</b>		
<b>MedDRAn elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Esiintyvyys potilasta kohti</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys <sup>a)</sup>	Tuntematon
Hermosto	Makuhäiriö	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajakipu	Yleinen

a) Lääkkeen haittavaikutus selitetty jäljempänä.

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

##### Yliherkkyys

Allergiatiyppisiä reaktioita on esiintynyt hengenahdistuksen, kutinan, levinneen nokkosihottuman ja ihottuman muodossa.

##### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyypin ja vaikeuden odotetaan olevan lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla. Tietoa aiemmin hoitamattomista potilaista ei kuitenkaan ole, sillä kliinisiin tutkimuksiin on otettu vain aiemmin hoidettuja potilaita. Tämän vuoksi tässä riskiryhmässä ei ole tehty immunogeenisuustutkimusta inhibiittorien kehityksestä.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen verkkosivustolla pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suosittelua suuremman RIXUBIS-annoksen vaikutuksia ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä IX. ATC-koodi: B02BD04.

##### Vaikutusmekanismi

RIXUBIS sisältää rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (nonakogi gamma). Hyytymistekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyyli massa on noin 68 000 daltonia. Se on K-vitamiiniriippuvainen hyytymistekijä ja syntetisoituu maksassa. Hyytymistekijä IX:n aktivoi tekijä XIa sisäisessä hyytymisreitissä ja tekijä VII / kudoksen hyytymistekijäyhdistelmä ulkoisessa reitissä. Aktivoitunut hyytymistekijä IX yhdessä aktivoituneen tekijä VII:n kanssa aktivoi tekijä X:n. Aktivoitunut tekijä X muuntaa protrombiinia trombiiniksi. Trombiini muuntaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi, jolloin hyytymä muodostuu.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemofilia B on sukupuoleen yhteydessä oleva perinnöllinen verenhiyytymishäiriö, joka johtuu hyytymistekijä IX:n alentuneesta tasosta ja johtaa runsaaseen verenvuotoon niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin, joko spontaanisti tai onnettomuudessa tai leikkauksessa saadun vamman seurauksena. Korvaushoidolla lisätään hyytymistekijä IX:n pitoisuuksia plasmassa, jolloin tekijän puutos korjaantuu tilapäisesti ja vuototaipumus korjaantuu.



### Kliininen teho ja turvallisuus

12-vuotiaiden ja vanhempien aiemmin hoidettujen potilaiden estohoito ja verenvuodon torjunta  
RIXUBIS-valmisteen teho on arvioitu avoimessa, kontrolloimattomassa osassa yhdistettyä vaiheen 1/3 tutkimusta, jossa oli yhteensä 73 aiemmin hoidettua miespotilasta (PTP), joiden ikä vaihteli välillä 12-59 vuotta, sai RIXUBIS-valmistetta joko estolääkityksenä ja/tai verenvuototapahtumien hoitoon tarvittaessa. Kaikilla tutkimushenkilöillä oli vaikea (hyytymistekijä IX:n taso <1 %) tai kohtalaisen vaikea (hyytymistekijä IX:n taso ≤2 %) hemofilia B. 59 aiemmin hoidettua potilasta sai RIXUBIS-valmistetta ennaltaehkäisyyn. 56 näistä vähintään 3 kuukautta RIXUBIS-valmistetta saaneista aiemmin hoidetuista potilaista otettiin mukaan estolääkityksen tehon arviointiin. Lisäksi 14 aiemmin hoidettua potilasta sai RIXUBIS-valmistetta vain verenvuototapahtumien hoitoon. Tutkimushenkilöillä, jotka kuuluivat tarvittaessa annettavan lääkkeen ryhmään, oli oltava vähintään 12 hoitoa vaativaa dokumentoitua verenvuototapahtumaa 12 kuukauden aikana ennen tutkimukseen rekisteröintiä. Tarvittaessa annettavan lääkkeen ryhmässä keskimääräinen hoitoaika oli  $3,5 \pm 1,00$  kuukautta (mediaani 3,4, vaihteluväli 1,2-5,1 kuukautta), keskimääräinen vuosittainen verenvuotojen kokonaismäärä oli  $33,9 \pm 17,37$  ja mediaani 27,0 vaihteluvälin ollessa 12,9-73,1.

RIXUBIS-estolääkityksellä vuosittaisten verenvuotojen määrän mediaani oli kaikkien verenvuotojen osalta 2,0, spontaanien verenvuotojen osalta 0,0 ja nivelverenvuotojen osalta 0,0. Verenvuotoja ei ollut lainkaan 24 tutkimushenkilöllä (42,9 %).

Yhteensä 249 verenvuototapahtumaa hoidettiin RIXUBIS-valmisteella. Näistä 197 oli nivelverenvuotoja ja 52 muita verenvuotoja (pehmytkudos-, lihas- ja ruumiinonteloverenvuotoja sekä allonsisäisiä ja muita verenvuotoja). Kaikista 249 verenvuototapahtumasta 163 oli kohtalaisia, 71 vähäisiä ja 15 huomattavia. Hoito yksilöllistettiin vaikeuden, syyn ja verenvuotokohdan perusteella. 249 verenvuototapahtumasta suurin osa (211 eli 84,7 %) hoidettiin 1-2 infuusiolla. Hemostaattinen teho verenvuodon lientymisessä arvioitiin erinomaiseksi tai hyväksi 96 %:ssa kaikista hoidetuista verenvuototapahtumista.

### Verenvuodon ehkäiseminen ja hoito: alle 12-vuotiaat aiemmin hoidetut potilaat:

RIXUBIS-valmisteen teho on arvioitu yhdistetyssä vaiheen 2/3 tutkimuksessa, jossa yhteensä 23 aiemmin hoidettua miespuolista potilasta (PTP), joiden ikä vaihteli välillä 1,8-11,8 vuotta (mediaani-ikä 7,10 vuotta) ja joista 11 oli alle 6-vuotiaita, sai RIXUBIS-valmistetta estolääkityksenä ja verenvuototapahtumien hoitamiseen. Kaikilla tutkimushenkilöillä oli vaikea (hyytymistekijä IX:n taso <1 %) tai kohtalaisen vaikea (hyytymistekijä IX:n taso ≤2 %) hemofilia B. Kaikki 23 tutkimushenkilöä saivat estolääkityshoitoa RIXUBIS-valmistetta vähintään 3 kuukauden ajan ja olivat mukana estolääkityksen tehon arvioinnissa.

Mediaani vuositasoinen verenvuotoaste oli 2,0, spontaanien verenvuotojen osalta 0,0 ja nivelverenvuotojen osalta 0,0.

Yhdeksällä tutkimushenkilöllä (39,1 %) ei ollut lainkaan verenvuotoja.

Yhteensä 26 verenvuototapahtumaa hoidettiin RIXUBIS-valmisteella. Näistä 23 verenvuotoa johtui vammasta, 2 oli spontaaneja ja 1 johtui tuntemattomasta syystä. 19 verenvuotoa oli muita kuin nivelverenvuotoja (pehmytkudos-, lihas- ja ruumiinonteloverenvuotoja, kallonsisäisiä ja muita verenvuotoja) ja 7 oli nivelverenvuotoja, joista 1 vuosi kohdeniveleen. 26 verenvuototapahtumasta 5 oli vähäisiä, 9 kohtalaisia ja 2 huomattavia. Hoito yksilöllistettiin verenvuodon vaikeuden, syyn ja kohdan perusteella. Suurin osa (23 eli 88,5 %) hoidettiin 1-2 infuusiolla. Hemostaattinen teho verenvuodon lientymisessä arvioitiin erinomaiseksi tai hyväksi 96,2 %:ssa kaikista hoidetuista verenvuototapahtumista.

### Perioperatiivinen hoito:

Perioperatiivisen hoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin RIXUBIS-valmisteen avulla vaiheen 3 prospektiivisessä, avoimessa, kontrolloimattomassa monikeskustutkimuksessa aiemmin hoidetuilla miespotilailla, joilla oli vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia B. Per-protocol-tehoanalyysi sisältää 37 leikkausta, jotka suoritettiin 27:lle 17-57-vuotiaalle potilaalle, jotka kävivät läpi suuria tai pieniä kirurgisia toimenpiteitä, hammastoimenpiteitä tai muita invasiivisia

kirurgisia toimenpiteitä. Kaksikymmentä toimenpidettä oli suuria. Niistä 13 oli ortopedisiä toimenpiteitä ja 3 hammastoiimenpiteitä. 17 toimenpidettä, mukaan lukien 10 hampaanpoistoa, arvioitiin pieniksi. Potilaille, jotka läpikävivät suuria leikkauksia, tehtiin farmakokineettinen arviointi. Kaikille potilaille annettiin annos viimeisimmän yksilöllisen vähittäisen palautumisen perusteella. RIXUBIS-valmisteen suositellun ensimmäisen kyllästysannoksen tarkoitus oli varmistaa, että leikkauksen aikana hyytymistekijä IX:n aktiivisuustasot säilyivät 80-100 %:n tasolla huomattavissa leikkauksissa ja 30-60 %:n tasolla pienissä leikkauksissa. RIXUBIS annettiin bolusinfusioina.

Hemostaasia pidettiin yllä koko tutkimuksen keston ajan.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset RIXUBIS-valmisteen käytöstä aiemmin hoitamattomille potilaille hemofilia B:n verenvuodon hoidossa ja estohoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

#### Aiemmin hoidetut 12-vuotiaat ja vanhemmat potilaat:

Satunnaistettu, sokkoutettu, kontrolloitu, vaihtovuoroinen farmakokineettinen tutkimus RIXUBIS-valmisteella ja vertailuvalmisteella suoritettiin verta vuotamattomille miestutkimushenkilöille ( $\geq 15$  vuotta) osana yhdistettyä vaiheen 1/3 keskeistä tutkimusta. Tutkimushenkilöt saivat jompaakumpaa tuotetta kertainfuusiona laskimoon. Keskiarvo- ( $\pm$ SD) ja mediaaniannokset RIXUBIS-valmistetta per protocol -analyysisarjassa ( $n = 25$ ) olivat  $74,69 \pm 2,37$  ja  $74,25$  IU/kg, tässä järjestyksessä, ja vaihtelualue oli  $71,27-79,38$  IU/kg. Farmakokineettiset parametrit laskettiin hyytymistekijä IX:n aktiivisuusmittauksista verinäytteistä, jotka otettiin enintään 72 tuntia kunkin infuusion jälkeen.

Farmakokineettinen arviointi toistettiin RIXUBIS-valmisteen osalta avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa RIXUBIS-valmisteella miespuolisilla tutkimushenkilöillä, jotka osallistuivat ensimmäiseen farmakokineettiseen vaihtovuoroiseen tutkimukseen ja olivat saaneet estolääkitystä RIXUBIS-valmisteella  $26 \pm 1$  viikon ajan (keskiarvo  $\pm$  SD) ja joille oli kertynyt vähintään 30 RIXUBIS-altistuspäivää. RIXUBIS-valmisteen annoksen vaihtelualue toistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa oli  $64,48-79,18$  IU/kg ( $n = 23$ ).

Arvioitavien tutkimushenkilöiden farmakokineettiset parametrit (per-protocol-analyysi) on esitetty alla olevassa taulukossa.

Parametri	RIXUBIS Ensimmäinen vaihtovuoroinen tutkimus (N = 25)	RIXUBIS Toistettu arviointi (N = 23)
AUC <sub>0-72 h</sub> (IU.h/dl) <sup>a</sup> Keskiarvo $\pm$ SD Mediaani (alue)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ (696,07-1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ (753,85-1626,81)
Inkrementaalinen saanto C <sub>max</sub> -tasolla (IU/dl:IU/kg) <sup>b</sup> Keskiarvo $\pm$ SD Mediaani (alue)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Puoliintumisaika (tunteja) Keskiarvo $\pm$ SD Mediaani (alue)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C <sub>max</sub> (IU/dl) Keskiarvo $\pm$ SD Mediaani (alue)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)

Parametri	RIXUBIS Ensimmäinen vaihtovuoroinen tutkimus (N = 25)	RIXUBIS Toistettu arviointi (N = 23)
Keskiarvoinen viipymäaika (tunteja) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dl/kg) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Puhdistuma (dl/(kg.h)) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

<sup>a</sup> Alue plasman konsentraatioaikakäyrän alla aikana 0-72 tuntia infuusion jälkeen.

<sup>b</sup> Lasketaan (C<sub>max</sub> - lähtötilanteen hyytymistekijä IX) jaettuna annoksella yksiköissä IU/kg, missä C<sub>max</sub> on maksimaalinen infuusion jälkeinen hyytymistekijä IX:n mittaus.

<sup>c</sup> Jakautumisen määrä vakaassa tilassa.

Kaikkien tutkimushenkilöiden inkrementaalinen saanto määritettiin 30 minuuttia infuusion jälkeen yhdistetyssä vaiheen 1/3 tutkimuksessa altistuspäivänä 1, viikkojen 5, 13 ja 26 käynneillä sekä tutkimuksen päättymis- tai lopettamispäivänä, jos se ei osunut samaan aikaan kuin viikon 26 käynti. Aineisto osoittaa, että inkrementaalinen saanto on tasaista ajan myötä (katso alla oleva taulukko).

	Altistuspäivä 1 (N = 73)	Viikko 5 (N = 71)	Viikko 13 (N = 68)	Viikko 26 (N = 55)	Kun tutkimus päätyy/ lopetetaan <sup>b</sup> (N = 23)
Inkrementaalinen saanto 30 minuuttia infuusion jälkeen (IU/dl: IU/kg) <sup>a</sup> Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)

<sup>a</sup> Lasketaan (C<sub>30 min.</sub> - lähtötilanteen hyytymistekijä IX) jaettuna annoksella yksiköissä IU/kg, missä C<sub>30 min.</sub> on hyytymistekijä IX:n mittaus 30 minuuttia infuusion jälkeen.

<sup>b</sup> Mikäli ei ole samaan aikaan kuin viikon 26 käynti.

#### Pediatriset potilaat (alle 12-vuotiaat aiemmin hoidetut potilaat)

Kaikki 23 miestutkimushenkilöä kävivät läpi RIXUBIS-valmisteen farmakokineettisen alkuarvioinnin vuotamattomassa tilassa osana yhdistettyä vaiheen 2/3 pediatria tutkimusta. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin yhteen kahdesta verinäytejaksoista, jotta toistuvien verenotokertojen taakka yksittäisillä tutkimushenkilöillä saatiin vähennettyä. Keskiarvo- (±SD) ja mediaaniannokset RIXUBIS-valmistetta täydessä analyysisarjassa (n = 23) olivat 75,50 ± 3,016 ja 75,25 IU/kg, tässä järjestyksessä, ja vaihtelualue oli 70,0-83,6 IU/kg. Farmakokineettiset parametrit laskettiin hyytymistekijä IX:n aktiivisuusmittauksista verinäytteistä, jotka otettiin enintään 72 tuntia infuusion jälkeen.

Kaikkien tutkimushenkilöiden farmakokineettiset parametrit (täydellinen analyysisarja) on esitetty alla olevassa taulukossa.

Parametri	<6 vuotta (N = 11)	6-<12 vuotta (N = 12)	Kaikki (N = 23)
AUC <sub>inf</sub> (IU.h/dl) <sup>a</sup> Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Puoliintumisaika (tunteja) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)
Keskiarvoinen viipymäaika (tunteja) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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 <sub>ss</sub> <sup>b</sup> (dl/kg) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)
Puhdistuma (dl/(kg.h)) Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)

<sup>a</sup> Alue plasman konsentraatioaikakäyrän alla ajasta 0 loputtomiin.

<sup>b</sup> Jakautumisen määrä vakaassa tilassa.

Kaikkien tutkimushenkilöiden inkrementaalinen saanto määritettiin 30 minuuttia infuusion jälkeen hdistetyssä vaiheen 2/3 tutkimuksessa ensimmäisessä farmakokineettisessä arvioinnissa (altistuspäivä 1), viikkojen 5, 13 ja 26 käynneillä sekä tutkimuksen päättymis- tai lopettamispäivänä, jos se ei osunut samaan aikaan kuin viikon 26 käynti. Aineisto osoittaa, että inkrementaalinen saanto on tasaista ajan myötä kaikissa pediatriisissa ikäryhmissä. Katso alla olevat taulukot.

Inkrementaalinen saanto RIXUBIS-valmisteella 30 minuuttia infuusion jälkeen, molemmat pediatriiset ikäryhmät:

Inkrementaalinen saanto 30 minuuttia infuusion jälkeen	Farmakokineettinen (altistuspäivä 1) Kaikki (N = 22)	Viikko 5 Kaikki (N = 23)	Viikko 13 Kaikki (N = 21)	Viikko 26 Kaikki (N = 21)
(IU/dl: IU/kg) <sup>a</sup> Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)

<sup>a</sup> Lasketaan (C<sub>30 min.</sub> - lähtötilanteen hyytymistekijä IX) jaettuna annoksella yksiköissä IU/kg, missä C<sub>30 min.</sub> on hyytymistekijä IX:n mittaus 30 minuuttia infuusion jälkeen.

Inkrementaalinen saanto RIXUBIS-valmisteella 30 minuuttia infuusion jälkeen, alle 6-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Inkrementaalinen saanto 30 minuuttia infuusion jälkeen	Farmakokineettinen (altistuspäivä 1) Kaikki (N = 10)	Viikko 5 Kaikki (N = 11)	Viikko 13 Kaikki (N = 10)	Viikko 26 Kaikki (N = 10)
(IU/dl: IU/kg) <sup>a</sup> Keskiarvo ± SD Mediaani (alue)	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)

<sup>a</sup> Lasketaan (C<sub>30 min.</sub> - lähtötilanteen hyytymistekijä IX) jaettuna annoksella yksiköissä IU/kg, missä C<sub>30 min.</sub> on hyytymistekijä IX:n mittaus 30 minuuttia infuusion jälkeen.

Inkrementaalinen saanto 30 minuuttia RIXUBIS-infuusion jälkeen, 6-<12-vuotiaat pediatriiset potilaat:

<b>Inkrementaalinen saanto 30 minuuttia infuusion jälkeen</b>	<b>Farmakokineettinen (altistumispäivä 1) Kaikki (N = 12)</b>	<b>Viikko 5 Kaikki (N = 12)</b>	<b>Viikko 13 Kaikki (N = 11)</b>	<b>Viikko 26 Kaikki (N = 11)</b>
(IU/dl: IU/kg) <sup>a</sup>	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Keskiarvo ± SD	0,71	0,70	0,70	0,78
Mediaani (alue)	(0,51-1,00)	(0,48-0,92)	(0,54 - 1,00)	(0,56-1,01)

<sup>a</sup> Lasketaan (C<sub>30 min.</sub> - lähtötilanteen hyytymistekijä IX) jaettuna annoksella yksiköissä IU/kg, missä C<sub>30 min.</sub> on hyytymistekijä IX:n mittaus 30 minuuttia infuusion jälkeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

RIXUBIS ei ollut trombogeeninen annoksella 750 IU/kg kaniinistaasimallissa (Wessler-testi).

RIXUBIS ei aiheuttanut jaavanmakakeille kliinisiä, hengitykseen liittyviä tai kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia enintään annoksella 450 IU/kg.

Tutkimuksia karsinogeenisuudesta, hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiökehityksestä ei ole tehty tutkimuksia.

RIXUBIS-valmiste oli hyvin siedetty yksittäisinä annoksina ja hiirillä, rotilla ja jaavanmakakeilla tehdyissä toistetuissa toksisuustutkimuksissa enintään annoksilla 7500 IU/kg (yksittäisannos) ja annoksilla 750 IU/kg (toistuva anto).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kuiva-aine

Sakkaroosi

Mannitoli

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

L-histidiini

Polysorbaatti 80

#### Liutin

Steriloitu vesi injektioita varten

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tämän valmisteen kanssa saa käyttää vain muovisia luer-lock-ruiskuja. Virheellinen annostus voi seurata ihmisen hyytymistekijä IX:n imeytymisestä joidenkin infuusiovälineiden sisäpintoihin.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia enintään 30 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä heti, ellei sekoitusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Älä säilytä kylmässä.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä varten

Yksi pakkaus sisältää kuiva-aineinjektiopullon (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (butyylikumia) ja tiiviste, 5 ml liuotinta sisältävän injektiopullon (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (klorobutyylikumia tai bromobutyylikumia) ja tiiviste sekä neulattoman sekoituslaitteen (BAXJECT II).

Pakkauskoko on yksi.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

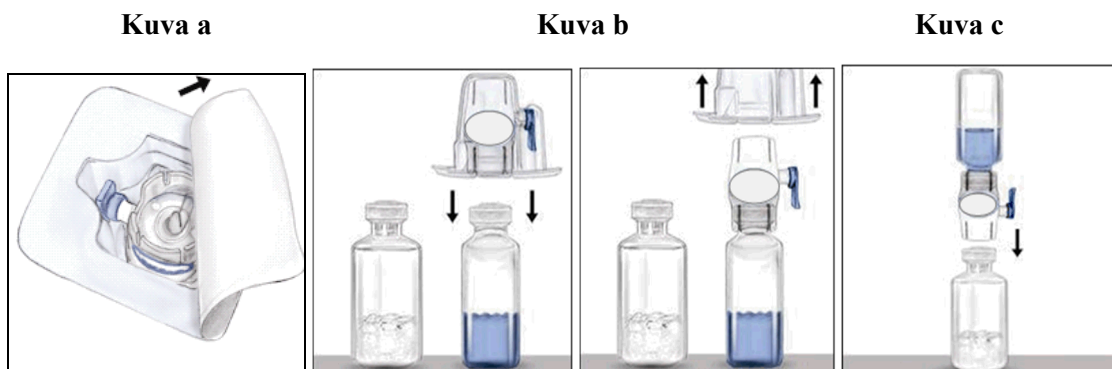
RIXUBIS annetaan laskimonsisäisesti sen jälkeen kun kuiva-aine on sekoitettu toimitettuun liuottimeen.

- Käytä käyttövalmiiksi saattamisessa vain pakkauksen mukana toimitettua liuotinta ja sekoituslaitetta (BAXJECT II).
- Antamiseen tarvitaan luer-lock-ruisku.
- Älä käytä, jos BAXJECT II -laite, sen steriili suojus tai pakkaus on vaurioitunut tai jos niissä on vika.

### Käyttövalmiiksi saattaminen

Käytä aseptista tekniikkaa

1. Jos valmistetta säilytetään jääkaapissa, ota sekä RIXUBIS-kuiva-aine että liuotininjektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–30 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista sekä kuiva-aine- että liuotinpullojen korkit.
4. Puhdista tulpat alkoholitupoilla. Aseta injektiopullot vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle.
5. Avaa BAXJECT II -laitteen pakkaus vetämällä paperikansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva a). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ympäri ja työnnä läpinäkyvä muovipiikki liuottimen tulpan läpi. Tartu pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti BAXJECT II -laitteesta (kuva b). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II -laitteesta.
7. Kun BAXJECT II on liitetty liuotininjektiopulloon, käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on laitteen päällä. Työnnä valkoinen muovipiikki RIXUBIS-tulpan läpi. Tyhjiö vetää liuottimen RIXUBIS-injektiopulloon (kuva c).
8. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Valmiste liukenee nopeasti (kahdessa minuutissa). Varmista, että RIXUBIS on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Sekoitettu lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuoksen tulee olla kirkasta tai lievästi opalisovaa. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia.

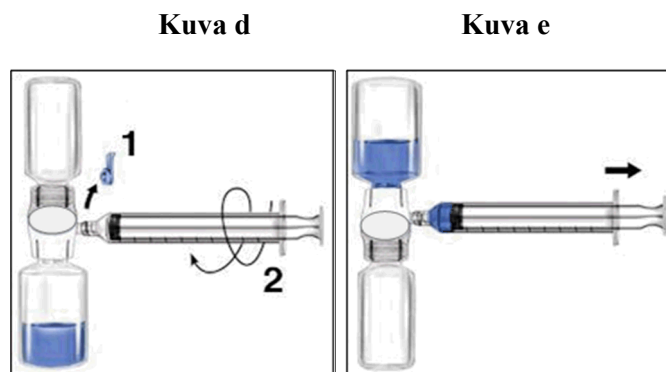


Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.  
Käytä välittömästi.

#### Antaminen

Käytä aseptista tekniikkaa

1. Poista sininen korkki BAXJECT II -laitteesta. **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II -laitteeseen (kuva d).
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa sekoitettu liuos on, on oltava päällä). Vedä käyttövalmiiksi saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva e).
3. Irrota ruisku.
4. Liitä perhosneula ruiskuun. Injektoi laskimoon. Liuos on annettava hitaasti, potilaan mukavuustason mukaan määritetyllä nopeudella, joka ei ylitä 10 ml:aa minuutissa.



Jos mahdollista, laita muistiin valmisteiden nimi ja eränumero aina, kun käytät RIXUBIS-valmistetta (esim. kalenteriisi) pitääksesi kirjata käyttämistäsi valmisteista ja valmiste-eristä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 joulukuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIXUBIS 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo: 250 IU nonakogi gammaa, noin 50 IU/ml, kun sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, sakkaroosi, kalsiumkloridi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 80.

Liuotin: steriloitu vesi injektioita varten

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotininjektiopullo, 1 BAXJECT II -laite

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Käytä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/970/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

RIXUBIS 250

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RIXUBIS 250 IU injektiokuiva-aine  
nonakogi gamma  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kerta-antoinen injektio.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

250 IU

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Steriloitu vesi injektioita varten

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIXUBIS 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo: 500 IU nonakogi gammaa, noin 100 IU/ml, kun sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, sakkaroosi, kalsiumkloridi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 80.

Liuotin: steriloitu vesi injektioita varten

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotininjektiopullo, 1 BAXJECT II -laite

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Käytä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/970/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

RIXUBIS 500

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RIXUBIS 500 IU injektiokuiva-aine  
nonakogi gamma  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kerta-antoinen injektio.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

500 IU

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Steriloitu vesi injektioita varten

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIXUBIS 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo: 1000 IU nonakogi gammaa, noin 200 IU/ml, kun sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, sakkaroosi, kalsiumkloridi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 80.

Liuotin: steriloitu vesi injektioita varten

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotininjektiopullo, 1 BAXJECT II -laite

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Käytä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/970/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

RIXUBIS 1000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RIXUBIS 1000 IU injektiokuiva-aine  
nonakogi gamma  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kerta-antoinen injektio.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1000 IU

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Steriloitu vesi injektioita varten

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIXUBIS 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo: 2000 IU nonakogi gammaa, noin 400 IU/ml, kun sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, sakkaroosi, kalsiumkloridi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 80.

Liuotin: steriloitu vesi injektioita varten

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotininjektiopullo, 1 BAXJECT II -laite

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Käytä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/970/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

RIXUBIS 2000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RIXUBIS 2000 IU injektiokuiva-aine  
nonakogi gamma  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kerta-antoinen injektio.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2000 IU

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Steriloitu vesi injektioita varten

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIXUBIS 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 injektiopullo: 3000 IU nonakogi gammaa, noin 600 IU/ml, kun sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, sakkaroosi, kalsiumkloridi, histidiini, mannitoli, polysorbaatti 80.

Liuotin: steriloitu vesi injektioita varten

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotininjektiopullo, 1 BAXJECT II -laite

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Käytä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/970/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RIXUBIS 3000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

RIXUBIS 3000 IU injektiokuiva-aine  
nonakogi gamma  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kerta-antoinen injektio.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3000 IU

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Steriloitu vesi injektioita varten

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**RIXUBIS 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**RIXUBIS 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**RIXUBIS 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**RIXUBIS 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**RIXUBIS 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RIXUBIS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RIXUBIS-valmistetta
3. Miten RIXUBIS-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RIXUBIS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä RIXUBIS on ja mihin sitä käytetään**

RIXUBIS sisältää vaikuttavana aineena nonakogi gammaa ja on hyytymistekijä IX -valmiste. Hyytymistekijä IX on ihmisen veren normaali aine ja välttämätön veren tehokkaaseen hyytymiseen. RIXUBIS-valmistetta käytetään potilaille, jotka sairastavat hemofilia B:tä (perinnöllinen verenvuototauti, jonka aiheuttaa hyytymistekijä IX:n puutos). Se toimii korvaamalla puuttuvan hyytymistekijä IX:n, jotta potilaan veri voisi hyytyä.

RIXUBIS-valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja estämiseen kaikenikäisille hemofilia B- potilaille.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät RIXUBIS-valmistetta**

**Älä käytä RIXUBIS-valmistetta**

- jos olet allerginen nonakogi gammalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hamsteriproteiineille.

**Varoitukset ja varotoimet**

Allergiatiyypiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia RIXUBIS-valmisteen käytön yhteydessä. Keskeytä infuusio ja ota yhteyttä lääkäriin välittömästi tai hakeudu ensiapuun, jos havaitset yliherkkyysoireiden tai allergisen reaktion ensimmäisiä merkkejä, kuten nokkosihottumaa, ihottumaa, rinnankiristystä, vinkuvaa hengitystä, matalaa verenpainetta tai anafylaksiaa (vaikeita allergisia reaktioita, jotka voivat aiheuttaa nielemis- ja/tai hengitysvaikeuksia, kasvojen ja/tai käsien punoitusta tai turpoamista). Lääkärin on mahdollisesti hoidettava näitä reaktioita pikaisesti. Lääkäri myös

mahdollisesti pyytää verikokeen tarkistaakseen, onko sinulle kehittynyt aktiivisuutta neutralisoivia vasta-aineita (inhibiittoreita) lääkettäsi vastaan, sillä inhibiittorit voivat kehittyä yhdessä allergioiden kanssa. Potilailla, joilla on hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla tavallista suurempi riski saada anafylaksia myöhemmän hyytymistekijä IX -hoidon aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos verenvuotosi ei lopu odotetulla tavalla tai jos joudut lisäämään RIXUBIS-valmisteen käyttöä merkittävästi verenvuodon hoitamiseksi. Lääkäri pyytää verikokeen tarkistaakseen, onko sinulle kehittynyt aktiivisuutta neutralisoivia vasta-aineita (inhibiittoreita) RIXUBIS-valmisteelle. Inhibiittoreiden kehittymisen riski on suurin potilailla, joita ei ole hoidettu hyytymistekijä IX:n korvauslääkkeellä aiemmin tai hoidon varhaisvaiheissa, eli pienillä lapsilla.

Hyytymistekijä IX -geeni säätelee hyytymistekijä IX:n tuotantoa kehossa. Potilailla, joilla on hyytymistekijä IX -geenin tietty mutaatio, esimerkiksi merkittävä häviämä, voi olla suurempi hyytymistekijä IX -inhibiittorin ja allergisen reaktion todennäköisyys minkä tahansa hyytymistekijä IX -konsentraatin saamisen varhaisessa vaiheessa. Sen vuoksi lääkäri tarkkailee sinua huolellisemmin allergisen reaktion varalta, jos sinulla tiedetään olevan tällainen mutaatio.

Jos sairastat maksa- tai sydänsairautta tai jos olet äskettäin ollut merkittävässä leikkauksessa, kerro siitä lääkärille, sillä hyytymiskomplikaatioiden riski on tällöin tavallista suurempi.

Munuaissairauksia (nefroottista oireyhtymää) on raportoitu suurten hyytymistekijä IX -annosten jälkeen hemofilia B -potilailla, joilla on hyytymistekijä IX -inhibiittoreita ja joilla on ollut aiemmin allergisia reaktioita.

Jos mahdollista, laita muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun käytät RIXUBIS-valmistetta (esim. kalenteriisi) pitääksesi kirjaa käyttämistäsi valmisteista ja valmiste-eristä.

### **Muut lääkevalmisteet ja RIXUBIS**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. RIXUBIS-valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Hemofilia B:tä esiintyy hyvin harvoin naisilla.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

RIXUBIS-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **RIXUBIS sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Painostasi ja RIXUBIS-annoksesta riippuen voisit kuitenkin saada enemmän kuin yhden injektiopullon. Tämä on otettava huomioon, jos noudatat natriumkontrolloitua ruokavaliota.

## **3. Miten RIXUBIS-valmistetta käytetään**

RIXUBIS-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia B -potilaiden hoidosta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää, millaisen annoksen RIXUBIS-valmistetta saat. Tämä annos ja hoidon kesto riippuu hyytymistekijä IX -puutoksesi vaikeudesta, verenvuodon sijainnista ja määrästä, kliinisestä tilastasi ja iästä sekä sen mukaan, miten nopeasti kehosi käyttää hyytymistekijä IX:n. Tämä on tarkistettava säännöllisesti.

RIXUBIS annetaan infuusiona laskimoon (i.v.) sen jälkeen, kun lääkäri tai sairaanhoitaja on sekoittanut kuiva-aineen toimitettuun liuottimeen. Sinä tai joku muu voi myös annostella RIXUBIS-valmistetta injektiona, mutta vain riittävän koulutuksen jälkeen.

### Käyttövalmiiksi saattaminen ja antaminen

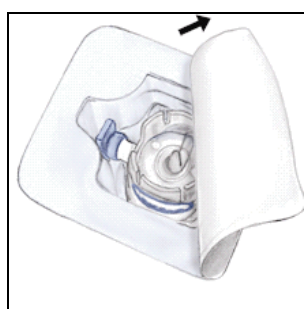
- Käytä käyttövalmiiksi saattamisessa vain pakkauksen mukana toimitettua liuotinta ja sekoituslaitetta (BAXJECT II).
- Antamiseen tarvitaan luer-lock-ruisku.
- Älä käytä, jos BAXJECT II -laite, sen steriili suojuus tai pakkaus on vaurioitunut tai jos niissä on vika.

### Käyttövalmiiksi saattaminen

Käytä aseptista tekniikkaa

1. Jos valmistetta säilytetään jääkaapissa, ota sekä RIXUBIS-kuiva-aine että liuotininjektio-pullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–30 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista sekä kuiva-aine- että liuotinpullojen korkit.
4. Puhdista tulpat alkoholitupoilla. Aseta injektio-pullot vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle.
5. Avaa BAXJECT II -laitteen pakkaus vetämällä paperikansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva a). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ympäri ja työnnä läpinäkyvä muovipiikki liuottimen tulpan läpi. Tartu pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti BAXJECT II -laitteesta (kuva b). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II -laitteesta.
7. Kun BAXJECT II on liitetty liuotininjektio-pulloon, käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektio-pullo on laitteen päällä. Työnnä valkoinen muovipiikki RIXUBIS-tulpan läpi. Tyhjiö vetää liuottimen RIXUBIS-injektio-pulloon (kuva c).
8. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liennut. Valmiste liukenee nopeasti (kahdessa minuutissa). Varmista, että RIXUBIS on kokonaan liennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Sekoitettu lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuoksen tulee olla kirkasta tai lievästi opalisovaa. Älä käytä sameaa liuosta tai liuosta, jossa on saostumia.

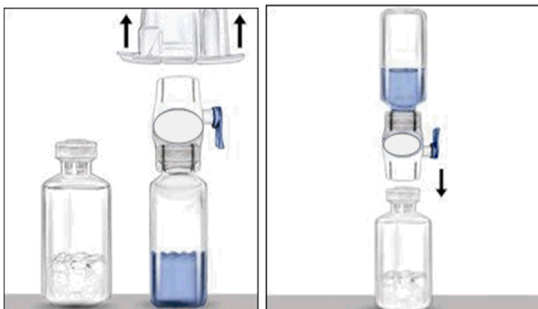
**Kuva a**



**Kuva b**



**Kuva c**



Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.  
Käytä välittömästi.

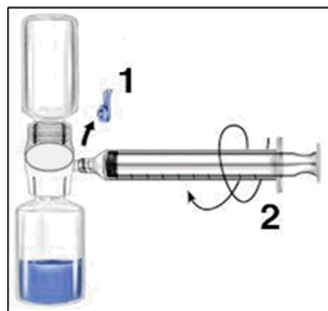
### Antaminen

Käytä aseptista tekniikkaa

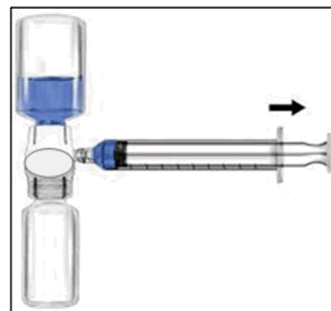
1. Poista sininen korkki BAXJECT II -laitteesta. **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II -laitteeseen (kuva d).
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektio-pullon, jossa sekoitettu liuos on, on oltava päällä). Vedä käyttövalmiiksi saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva e).

3. Irrota ruisku.
4. Liitä perhosneula ruiskuun. Injektoi laskimoon. Liuos on annettava hitaasti, potilaan mukavuustason mukaan määritetyllä nopeudella, joka ei ylitä 10 ml:aa minuutissa.

**Kuva d**



**Kuva e**



Jos mahdollista, laita muistiin valmisteiden nimi ja eränumero aina, kun käytät RIXUBIS-valmistetta (esim. kalenteriisi) pitääksesi kirjaa käyttämistäsi valmisteista ja valmiste-eristä.

Käyttämätön osuus tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **Jos käytät enemmän RIXUBIS-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Jos olet epävarma, tarkista ohjeet lääkäriltä. Jos olet injektoinut suositusta enemmän RIXUBIS-valmistetta, kerro lääkärille mahdollisimman nopeasti.

#### **Jos unohdat käyttää RIXUBIS-valmistetta**

Älä injektoida kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava injektio aikataulun mukaisesti ja jatka lääkärin neuvomalla tavalla.

#### **Jos lopetat RIXUBIS-valmisteen käytön**

Älä lopeta RIXUBIS-valmisteen käyttöä konsultoimatta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiatyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia RIXUBIS-valmisteen käytön yhteydessä. Tällaisia reaktioita voivat olla esimerkiksi infuusiokohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punastelu, uneliaisuus, levottomuus, pistely, nokkosihottuma, kutina ja ihottuma, matala verenpaine, nopea syke, rinnankiristys, vinkuva hengitys, kurkun turpoaminen, anafylaksia (vaikea allerginen reaktio), päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulla esiintyy näitä merkkejä. Lääkärin on mahdollisesti hoidettava näitä reaktioita pikaisesti (katso kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu RIXUBIS-valmisteen yhteydessä:

#### **Yleiset haittavaikutukset** (ilmenevät 1-10 potilaalla sadasta)

- muuttunut makuaisi
- kipu raajoissa.

**Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- allergiset reaktiot (yliherkkyys).

Tämän valmisteen yhteydessä ei ole havaittu veren liialliseen hyytymiseen liittyviä ongelmia (tromboembolisia tapahtumia), mutta niitä voi esiintyä minkä tahansa hyytymistekijä IX -valmisteen yhteydessä. Näitä voivat olla sydänkohtaus, veritulppa verisuonissa tai veritulppa keuhkoissa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun [kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. RIXUBIS-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Käytä käyttövalmiiksi saatettu liuos välittömästi.

Älä käytä RIXUBIS-valmistettä, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä RIXUBIS sisältää**

- Vaikuttava aine on nonakogi gamma (rekombinantti ihmisen hyytymistekijä IX). Yksi kuiva-ainepullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1000, 2000 tai 3000 IU:ta, joka vastaa pitoisuutta 50, 100, 200, 400 tai 600 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.
- Kuiva-aineen muut ainesosat ovat sakkaroosi, mannitoli, natriumkloridi, kalsiumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80.

Liuotininjektiopullo: 5 ml steriloitua vettä injektioita varten.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

RIXUBIS-valmiste on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 tai 3000 IU -kuiva-ainetta lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa
- yksi 5 ml:n injektiopullo steriloitua vettä injektioita varten lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa
- yksi BAXJECT II (neulaton sekoituslaite)

## **Myyntiluvan haltija**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Itävalta

## **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

**Hoidon seuranta**

Hoidon aikana neuvotaan käyttämään asianmukaista hyytymistekijä IX -pitoisuuden määrittystä ohjaamaan annettavan annoksen suuruutta ja annettavien infuusioiden tiheyttä. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä IX:lle voi vaihdella ja siksi puoliintumisajat ja palautuminen voivat olla erilaisia. Painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa ali- tai ylipainoisille potilaille. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman hyytymistekijä IX -aktiivisuus) avulla välttämätöntä.

Jotta voidaan varmistaa, että haluttu hyytymistekijä IX:n aktiivisuustaso plasmassa on saavutettu, suositellaan huolellista seuranta asianmukaisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuustestin avulla. Toistuvien infuusioiden annokseen ja antotaajuuteen on tarvittaessa tehtävä muutoksia. Kun *in vitro* -tromboplastiiniaika (aPTT) -perusteista yksivaiheista hyytymistestiä käytetään potilaan verinäytteiden



hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden määrittämiseen, testissä käytetyn aPTT-reagenssin tyyppi ja vertailustandardi voivat kumpikin vaikuttaa merkittävästi plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuustuloksiin. Tällä on merkitystä erityisesti, kun testissä käytettävää laboratoriota ja/tai reagensseja vaihdetaan.

#### Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuu hyytymistekijä IX:n puutoksen vaikeudesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta, iästä ja hyytymistekijä IX:n farmakokineettisistä parametreista, kuten asteittaisesta palautumisesta ja puoliintumisajasta.

Hyytymistekijä IX:n annettujen yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka liittyvät hyytymistekijä IX -valmisteiden tämänhetkiseen WHO-standardiin. Hyytymistekijä IX:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosenttilukuna (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman hyytymistekijä IX:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä IX:n kyseistä määrää yhdessä millilitrassa tavallista ihmisplasmaa.

#### *Aikuiset*

Hoito tarvittaessa:

Hyytymistekijä IX:n vaaditun annoksen laskeminen perustuu empiiriseen tutkimustulokseen, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö hyytymistekijä IX:ää painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta 0,9 IU:lla/dl (vaihtelualue 0,5-1,4 IU/dl) tai 0,9 %:lla normaalista aktiivisuudesta 12-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (katso lisätietoja kohdasta 5.2).

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai IU/dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{havaitun saannon} \\ \text{käänteisarvo} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Inkrementaaliselle saannolle, jossa 0,9 IU/dl on IU/kg:aa kohti, annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai IU/dl)} \end{array} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Annosmäärä ja antotaajuus on aina sopeutettava yksittäisen tapauksen kliiniseen tehokkuuteen.

Seuraavissa verenvuototapahtumissa hyytymistekijä IX:n aktiivisuus ei saa laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä) vastaavalla

ajanjaksolla. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostelun apuna verenvuotoepisodeissa ja leikkauksissa:

<b>Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi</b>	<b>Tarvittava hyytymistekijä IX:n taso (% tai IU/dl)</b>	<b>Annostiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)</b>
<u>Verenvuoto</u> Varhaisvaiheen vuoto niveleen tai lihakseen tai suun limakalvovuoto	20 - 40	Toista 24 tunnin välein. Vähintään 1 päivä, kunnes kivun ilmaisema verenvuoto on hävinnyt tai potilas on parantunut.
Laajempi vuoto niveleen tai lihakseen tai hematooma	30 - 60	Toista infuusio 24 tunnin välein 3 - 4 päivän ajan tai pidempään, kunnes kipu ja akuutti vamma ovat hävinneet.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60 - 100	Toista infuusio 8-24 tunnin välein, kunnes uhka on hävinnyt.
<u>Leikkaus</u> Pieni leikkaus hampaanpoisto mukaan lukien	30 - 60	24 tunnin välein, vähintään 1 päivän ajan, kunnes potilas on parantunut.
<u>Suuri leikkaus</u>	80 - 100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Toista infuusio 8-24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi, hoida sitten vielä vähintään 7 päivää, jotta hyytymistekijä IX:n aktiivisuus pysyy 30-60 %:ssa (IU/dl).

Korvaushoidon huolellinen tarkkailu on erityisen tärkeää suurissa leikkauksissa tai hengenvaarallisissa verenvuototapauksissa.

#### *Estohoito*

Pitkäaikaisessa verenvuodon estohoidossa potilaille, joilla on vaikea hemofilia B, tavalliset annokset ovat 40-60 IU:ta hyytymistekijä IX:ää painokilogrammaa kohti 3-4 päivän välein 12-vuotiaille ja vanhemmille potilaille. Joissakin tapauksissa lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen yksittäisen potilaan farmakokinetiikan, iän, verenvuotofenotyypin ja fyysisen aktiivisuuden mukaan.

#### *Jatkuva infuusio*

RIXUBIS-valmistetta ei saa antaa jatkuvana infuusiona.

#### *Pediatriiset potilaat*

12-17-vuotiaat potilaat:

Annostus on sama aikuisilla ja 12-17-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

Alle 12-vuotiaat potilaat:

Tarvittaessa annettava hoito

Hyytymistekijä IX:n vaaditun annoksen laskeminen perustuu empiiriseen tutkimustulokseen, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä IX:ää painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta 0,7 IU/dl:llä (vaihtelualue 0,31-1,0 IU/dl) tai 0,7 %:lla normaalista aktiivisuudesta alle 12-vuotiailla potilailla (katso lisätietoja kohdasta 5.2).

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Alle 12-vuotiaat potilaat:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai IU/dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{havaitun saannon} \\ \text{käänteisarvo} \\ \text{(dl/kg)} \end{array}$$

Inkrementaaliselle saannolle, jossa 0,7 IU/dl on IU/kg:aa kohti, annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\begin{array}{l} \text{Tarvittavat} \\ \text{yksiköt} \end{array} = \text{paino (kg)} \times \begin{array}{l} \text{haluttu hyytymistekijä} \\ \text{IX:n määrän nousu} \\ \text{(\% tai IU/dl)} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Verenvuototapauksissa ja leikkauksissa voidaan annostuksen apuna käyttää samaa taulukkoa kuin aikuisilla (ks. edellä).

Estohoito:

Alle 12-vuotiaiden potilaiden suositeltu annosalue on 40-80 IU/kg 3-4 päivän välein. Joissakin tapauksissa lyhyemmät annosvälit tai korkeammat annokset voivat olla tarpeen yksittäisen potilaan farmakokinetiikan, iän, verenvuotofenotyypin ja fyysisen aktiivisuuden mukaan.