

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RIXUBIS 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
RIXUBIS 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
RIXUBIS 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
RIXUBIS 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
RIXUBIS 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### RIXUBIS 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Viename flakone yra 250 TV nonakogo gama, rekombinantinio žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR), atitinkančio 50 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

### RIXUBIS 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Viename flakone yra 500 TV nonakogo gama, rekombinantinio žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR), atitinkančio 100 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

### RIXUBIS 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Viename flakone yra 1000 TV nonakogo gama, rekombinantinio žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR), atitinkančio 200 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

### RIXUBIS 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Viename flakone yra 2000 TV nonakogo gama, rekombinantinio žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR), atitinkančio 400 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

### RIXUBIS 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Viename flakone yra 3000 TV nonakogo gama, rekombinantinio žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR), atitinkančio 600 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

Stiprumas (TV) nustatomas atliekant Europos farmakopėjos vieno etapo krešėjimo tyrimą. Specifinis RIXUBIS aktyvumas yra maždaug 200-390 TV/mg baltymo.

Nonakogas gama (rekombinantinis IX koaguliacijos faktorius) yra vienos grandinės išgrynintas glikoproteinas, turintis 415 aminorūgščių. Jis gaminamas naudojant rekombinantinę DNR technologiją kuniškojo žiurkėno kiaušidžių (CHO) ląstelių linijoje.

### Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Viename flakone yra 19 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra baltos arba beveik baltos spalvos. Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija B (įgimtas IX faktoriaus deficitas), kraujavimo gydymas ir profilaktika. RIXUBIS skirtas visų amžiaus grupių pacientams.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant hemofiliją.

### Gydymo stebėjimas

Gydymo laikotarpiu patartina tinkamai nustatyti IX faktoriaus lygį ir pagal tai koreguoti skiriamą dozę bei pakartotinių infuzijų dažnį. Gali skirtis atskirų pacientų atsakas į IX faktorių, pasireiškiantis kitokiu pusinio gyvavimo periodu ir atsistatymo laikotarpiu. Per mažo svorio ar viršsvorio turintiems pacientams gali reikėti koreguoti kūno svoriu pagrįstą dozę. Būtina atidžiai sekti, ypač didžiųjų chirurginių procedūrų atveju, pakeičiamojo gydymo eigą analizuojant kraujo krešėjimą (IX faktoriaus aktyvumą plazmoje).

Nustatant, ar pasiektas pageidaujamas IX faktoriaus aktyvumo plazmoje lygis, patariama atidžiai stebėti naudojant tinkamą IX faktoriaus aktyvumo tyrimą ir, jei reikia, atitinkamai pakoreguoti dozę ir pakartotinių infuzijų dažnį. Atliekant *in vitro* tromboplastino laiku (DATL) pagrįstą vieno etapo krešėjimo tyrimą, siekiant nustatyti IX faktoriaus aktyvumą pacientų kraujo mėginiuose, IX faktoriaus aktyvumo plazmoje rezultatus gali stipriai paveikti tyrime naudotas DATL reagento tipas ir etaloninis standartas. Tai ypač svarbu, jeigu keičiama tyrimo laboratorija ir (arba) tyrime naudoti reagentai.

### Dozavimas

Pakeičiamojo gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo IX faktoriaus deficito, nuo kraujavimo vietos ir apimties, nuo paciento klinikinės būklės, amžiaus ir IX faktoriaus farmakokinetinių parametrų, tokių kaip kompensacinis prieaugis ir pusinio gyvavimo periodas.

Skiriamo IX faktoriaus vienetų skaičius išreikštas tarptautiniais vienetais (TV), kurie atitinka galiojančią IX faktoriaus preparatų PSO standartą. IX faktoriaus aktyvumas plazmoje išreikštas procentais (lyginant su įprastine žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (lyginant su tarptautiniu IX faktoriaus plazmoje standartu).

Vienas IX faktoriaus aktyvumo tarptautinis vienetas atitinka IX faktoriaus kiekį viename ml normalios žmogaus plazmos.

### *Suaugusiųjų populiacija*

Gydymas pagal poreikį:

Reikiamos IX faktoriaus dozės skaičiavimas paremtas empirinėmis išvadomis, kad 1 IX faktoriaus tarptautinis vienetas vienam kg kūno svorio padidina plazmos IX faktoriaus aktyvumą 0,9 TV/dl (diapazonas nuo 0,5 iki 1,4 TV/dl) arba 0,9 % normalaus aktyvumo 12 metų amžiaus ir vyresniems pacientams (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Reikiama dozė nustatoma naudojant šią formulę:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times \text{išmatuoto prieaugio kraujo plazmoje atvirkštinis dydis (dl/kg)}$$

0,9 TV/dl kompensaciniam prieaugiui į kiekvieną TV/kg dozė apskaičiuojama taip:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Vartojimo kiekis ir dažnis visada turi būti pritaikomas pagal klinikinį veiksmingumą individualiu atveju.

Toliau išvardytais hemoragijos atvejais IX faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu periodu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę kraujavimo epizodų ar chirurginės operacijos atveju:

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	Reikiamas IX faktoriaus lygis (%) arba (TV/dl)	Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)
<u>Hemoragija</u> Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas iš raumenų arba burnos	20 – 40	Kartoti kas 24 valandas. Vartoti mažiausiai 1 dieną, kol nustoja kraujuoti (sprendžiama pagal skausmo intensyvumą) ar užgyja pažeista vieta.
Ūmesnė hemoartrozė, kraujavimas iš raumens arba hematoma	30 – 60	Kartoti infuziją kas 24 valandas 3–4 dienas ar ilgiau, kol praeina skausmas ir ūmus neįgalumas.
Pavojingos gyvybei hemoragijos.	60 – 100	Kartoti infuziją kas 8–24 valandas, kol išnyks pavojus.
<u>Operacija</u> Nedidelė operacija, įskaitant dantų traukimą	30 – 60	Kas 24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol pasveikstama.
<u>Didesnė operacija</u>	80 – 100 (prieš ir po operacijos)	Kartoti infuziją kas 8–24 valandas, kol tinkamai užgyja žaizda, po to tęsti gydymą bent 7 dienas IX faktoriaus aktyvumui palaikyti nuo 30 % iki 60 % (TV/dl).

Atidus pakeičiamojo gydymo stebėjimas yra ypač svarbus atliekant didesnę operaciją arba esant gyvybei pavojingų hemoragijų.

#### *Profilaktika*

Ilgalaikiai pacientų, sergančių ūmia hemofilija B, kraujavimo profilaktikai įprastinės dozės 12 metų amžiaus ir vyresniems pacientams yra 40–60 TV IX faktoriaus kilogramui kūno svorio, vartojama 3–4 dienų intervalais. Kai kuriais atvejais, priklausomai nuo paciento farmakokinetikos, amžiaus, kraujavimo fenotipo ir fizinės veiklos, gali būti būtini trumpesni dozavimo intervalai arba didesnės dozės.

#### *Nuolatinė infuzija*

Neskirkite RIXUBIS nuolatinės infuzijos būdu.

#### *Vaikų populiacija*

12–17 metų amžiaus pacientai:

Suaugusiesiems ir 12–17 metų vaikams dozavimas toks pats.

Jaunesni kaip 12 metų pacientai:

Gydymas pagal poreikį

Reikiamos IX faktoriaus dozės skaičiavimas paremtas empirinėmis išvadomis, kad 1 IX faktoriaus tarptautinis vienetas vienam kg kūno svorio padidina plazmos IX faktoriaus aktyvumą 0,7 TV/dl (diapazonas nuo 0,31 iki 1,0 TV/dl) arba 0,7 % normalaus aktyvumo jaunesniems negu 12 metų amžiaus pacientams (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Reikiama dozė nustatoma naudojant šią formulę:

Jaunesni nei 12 metų amžiaus pacientai

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times \text{išmatuoto prieaugio kraujo plazmoje atvirkštinis dydis (dl/kg)}$$

0,7 TV/dl kompensaciniam prieaugiui į kiekvieną TV/kg dozė apskaičiuojama taip:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Kai kraujuojama ar atliekama operacija, nustatant dozę galima naudoti tą pačią lentelę kaip suaugusiems (žr. aukščiau).

#### *Profilaktika*

Jaunesniems nei 12 metų amžiaus vaikams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 40 iki 80 TV/kg. Ji vartojama 3–4 dienų intervalais. Kai kuriais atvejais, priklausomai nuo paciento farmakokinetikos, amžiaus, kraujavimo fenotipo ir fizinės veiklos, gali būti būtini trumpesni dozavimo intervalai arba didesnės dozės.

#### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Jei pacientas leidžiasi pats arba leidžia prižiūrintis asmuo, reikalingas atitinkamas mokymas. RIXUBIS reikia skirti tokiu greičiu, kuris užtikrina paciento komfortą, daugiausia 10 ml/min.

Ištirpinus, tirpalas yra skaidrus, bespalvis, be pašalinių dalelių ir jo pH yra 6,8–7,2. Osmolališkumas yra didesnis nei 240 m osmol/kg.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Šiam preparatui suleisti galima naudoti tik plastikinius švirkštus su „luer-lock“ jungtimi.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žinoma alerginė reakcija į žiurkėno baltymą.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas į RIXUBIS. Vaistiniame preparate yra žiurkėno baltymo pėdsakų. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo simptomų, pacientai arba juos prižiūrintys asmenys turi būti įspėti, kad nedelsdami nutrauktų vaistinio preparato vartojimą ir kreiptųsi į savo gydytoją. Pacientas turi būti informuotas apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijų požymius, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, krūtinės ankštumą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją.

Didžiausia rizika yra ankstyvosiose pradinės IX faktoriaus koncentratų ekspozicijos fazėse anksčiau negydytiems pacientams, ypač pacientams, kuriems yra didelė genų mutacijų rizika. Literatūroje aprašomi atvejai, rodantys sąsają tarp IX faktoriaus inhibitoriaus buvimo ir alerginių reakcijų, ypač

pacientams, kuriems yra didelė genų mutacijos rizika. Todėl visi pacientai, kuriems pasireiškia alerginės reakcijos, turi būti ištirti dėl inhibitoriaus buvimo.

Ištikus šokui turi būti taikomas standartinis medikamentinis šoko gydymas.

#### Inhibitoriai

Po pakartotinio gydymo žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR) vaistiniaisiais preparatais, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda IX faktoriaus inhibitorių, kurie turi būti matuojami Bethesda vienetais, naudojant atitinkamą biologinį tyrimą.

Literatūroje yra aprašyta atvejų, įrodančių koreliaciją tarp IX faktoriaus inhibitoriaus atsiradimo ir alerginių reakcijų, ypač pacientams, kuriems yra didelė genų mutacijų rizika. Todėl visi pacientai, kuriems pasireiškia alerginės reakcijos, turi būti ištirti dėl inhibitoriaus buvimo. Reikia atkreipti dėmesį, kad pacientams, kuriems yra IX faktoriaus inhibitorių, tolesnio IX faktoriaus vartojimo metu gali būti didesnė anafilaksijos rizika.

Dėl alerginių reakcijų į IX faktoriaus koncentratą rizikos gydančio gydytojo sprendimu pirmi IX faktoriaus skyrimai turi būti atliekami prižiūrint medikams ten, kur gali būti suteikta tinkama medicinos pagalba dėl alerginių reakcijų.

#### Nefrozinis sindromas

Buvo pranešta, kad pamėginus sužadinti hemofilija B sergančių pacientų, kurių organizme buvo IX faktoriaus inhibitorių, imuninę toleranciją, jiems pasireiškė nefrozinis sindromas.

#### Tromboembolija

Dėl galimų trombozinių komplikacijų rizikos, gydant šiuo preparatu pacientus, sergančius kepenų liga, po operacijų, naujagimius ar pacientus su polinkiu į trombozę ar DIK, būtina atitinkamais biologiniais testais pradėti kliniškai tikrinti, ar nepasireiškia ankstyvųjų trombozės ir sunaudojimo koagulopatijos simptomų. Bet kurioje iš minėtų situacijų būtina palyginti gydymo RIXUBIS naudą ir šių komplikacijų riziką.

#### Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai

Pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas FIX gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

#### Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVAD), reikia apsvarstyti su CVAD susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje.

#### Pasvarstymai dėl pagalbinių medžiagų

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės. Atsižvelgiant į kūno masę ir RIXUBIS dozavimą, pacientai gali gauti daugiau kaip vieną flakoną. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis paciento maiste.

#### Senyvi žmonės

RIXUBIS klinikiniuose tyrimuose nebuvo tiriami vyresni nei 65 metų asmenys. Nežinoma, ar jų reakcija kitokia nei jaunesnių pacientų. Kaip ir visiems pacientams, dozės parinkimas senyvam pacientui turi būti individualus.

#### Vaikų populiacija

Išvardyti išpėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir suaugusiems, ir vaikams.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Nebuvo pranešimų apie žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (rDNR) vaistinių preparatų sąveiką su kitais vaistiniaisiais preparatais.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie IX faktoriaus vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. IX faktoriaus poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai neatlikti.

IX faktoriaus nėštumo ir žindymo metu naudoti negalima, išskyrus atvejus, kai toks gydymas aiškiai indikuotinas.

##### Žindymas

Nežinoma, ar IX faktorius / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

##### Vaisingumas

Informacijos apie IX faktoriaus poveikį vaisingumui nėra.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

RIXUBIS gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Padidėjęs jautrumas arba alerginės reakcijos (įskaitant angioedemą, deginimą ir dilgsėjimą infuzijos vietoje, drebulį, paraudimą, išplitusią dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, nerimą, tachikardiją, krūtinės veržimą, peršėjimą, vėmimą, pasunkėjusį kvėpavimą) pasireiškė retai ir kai kuriais atvejais progresavo į stiprią anafilaksiją (įskaitant šoką). Kai kuriais atvejais šios reakcijos progresavo į sunkią anafilaksiją ir jos pasireiškė beveik kartu su IX faktoriaus inhibitorių atsiradimu (taip pat žr. 4.4).

Buvo pranešimų apie nefrozinį sindromą, pasireiškusį po mėginimo sužadinti imuninę toleranciją hemofilija B sergantiems pacientams, kuriems yra IX faktoriaus inhibitorių ir kuriems anksčiau yra buvę alerginių reakcijų.

Labai retai pastebėtas antikūnų žiurkėno baltymui formavimasis su susijusiomis padidėjusio jautrumo reakcijomis.

Pacientams, sergantiems hemofilija B, gali formuotis IX faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Jei atsiranda tokių inhibitorių, ši būklė pasireiškė kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Vartojant IX faktoriaus vaistinių preparatų galimos tromboembolinės reakcijos, kurių rizika yra didesnė vartojant mažo grynumo preparatus. Mažo grynumo IX faktoriaus vaistinių preparatų vartojimas yra susijęs su miokardo infarkto, diseminuoto intravaskulinio krešėjimo, venų trombozės ir plaučių embolijos atvejais. Didelio grynumo IX faktoriaus vartojimas retai susijęs su tokiomis nepageidaujamomis reakcijomis.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių RIXUBIS tyrimų, kuriuose dalyvavo 99 asmenys su bent kartą taikyta RIXUBIS ekspozicija, metu buvo pranešta apie 5 nepageidaujamas reakcijas. Toliau esanti lentelė sudaryta pagal MedDRA organų klasifikavimo sistemą (organų sistemų klases ir pirmiausia pasirenkamo termino lygmenį).

Dažnis įvertintas remiantis tokiu susitarimu: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Nepageidaujamos reakcijos į vaistą iš klinikinių tyrimų ir savanoriškų pranešimų</b>		
<b>MedDRA standartinė organų sistemos klasė</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Dažnis pacientui</b>
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas <sup>a)</sup>	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Skonio sutrikimas	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas	Dažni

a) NRV paaiškinama tolesniame skyriuje.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Padidėjęs jautrumas

Allerginio tipo reakcijos pasireiškė dusuliu, niežuliu, išplitusia dilgėline ir išbėrimu.

##### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat kaip suaugusiesiems. Tačiau nėra jokių duomenų apie anksčiau negydytus pacientus, nes klinikiniuose tyrimuose dalyvavo tik anksčiau gydyti pacientai; todėl nebuvo atliktas šios rizikos populiacijos imunogeniškumo tyrimas dėl inhibitorių formavimosi.

##### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Didesnių nei rekomenduojama RIXUBIS dozių poveikis nėra apibūdintas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: antihemoraginiai vaistai, IX kraujo koaguliacijos faktorius. ATC kodas – B02BD04.

##### Veikimo mechanizmas

RIXUBIS sudėtyje yra rekombinantinis IX koaguliacijos faktorius (nonakogas gama). IX faktorius yra vienos grandinės glikoproteinas, kurio molekulinė masė yra 68 000 Da. Tai nuo vitamino K priklausomas krešėjimo faktorius, sintezuojamas kepenyse. IX faktorių suaktyvina XIa faktorius, veikiantis vidinę krešėjimo sistemą, ir VII / audinio faktoriaus kompleksas, veikiantis išorinę krešėjimo sistemą. Suaktyvintas IX faktorius kartu su suaktyvintu VIII faktoriumi suaktyvina X faktorių. Suaktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Tada trombinas paverčia fibrinogeną fibrinu ir yra formuojamas krešulys.

##### Farmakologinis poveikis

Hemofilija B yra su lytimi susijusi paveldima kraujo krešėjimo liga dėl sumažėjusių IX faktoriaus lygių, pasireiškianti gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus arba savaime, arba dėl nelaimingo atsitikimo ar chirurginės traumos. Taikant pakeičiamąjį gydymą IX faktoriaus lygis plazmoje padidėja, dėl to laikinai pakoreguojamas faktoriaus deficitas ir polinkis į kraujavimą.



### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### 12 metų amžiaus ir vyresnių anksčiau gydytų pacientų kraujavimo profilaktika ir kontrolė

RIXUBIS veiksmingumas buvo įvertintas kombinuoto, atviro 1/3 fazės tyrimo nekontroliuojamoje dalyje, kurio metu 73 vyriškos lyties anksčiau gydyti 12–59 metų amžiaus pacientai (AGP) vartojo RIXUBIS arba profilaktikai ir (arba) kraujavimui gydyti pagal poreikį. Visiems asmenims buvo sunki (IX faktoriaus lygis  $< 1$  %) arba vidutinio sunkumo (IX faktoriaus lygis  $\leq 2$  %) hemofilija B. Penkiasdešimt devyni anksčiau gydyti pacientai vartojo RIXUBIS profilaktiškai. Penkiasdešimt šeši iš šių anksčiau gydytų pacientų, vartojusių RIXUBIS mažiausiai 3 mėnesius, buvo įtraukti į profilaktikos veiksmingumo įvertinimą. Papildomai 14 anksčiau gydytų pacientų vartojo RIXUBIS tik kraujavimams stabdyti. Gydomo pagal poreikį grupės asmenims prieš juos įtraukiant į tyrimą per 12 mėnesių turėjo būti mažiausiai 12 dokumentais patvirtintų kraujavimo atvejų, kuriems reikėjo gydymo. Vidutinė gydymo pagal poreikį grupės gydymo trukmė buvo  $3,5 \pm 1,00$  mėnesių (mediana 3,4, diapazonas nuo 1,2 iki 5,1 mėnesio), vidutinis kraujavimų dažnis per metus (KDM) buvo  $33,9 \pm 17,37$ , mediana 27,0, diapazonas nuo 12,9 iki 73,1.

Kraujavimų dažnio per metus mediana profilaktiškai vartojant RIXUBIS buvo 2,0, savaiminių – 0,0 ir kraujavimų iš sąnarių – 0,0. 24 asmenys (42,9 %) nepatyrė kraujavimų.

Iš viso 249 kraujavimo atvejai buvo gydomi RIXUBIS, iš jų 197 buvo sąnarių kraujavimas ir 52 kitoks kraujavimas (minkštojo audinio, raumenų, kūno ertmės, intrakraninis ir kiti). Iš 249 kraujavimo atvejų 163 buvo nedideli, 71 – smulkūs, o 15 buvo didesni kraujavimo atvejai. Gydymas buvo pritaikytas individualiai pagal kraujavimo sunkumą, priežastį ir vietą. Iš 249 kraujavimo atvejų dauguma (211; 84,7 %) buvo išgydyti 1-2 infuzijomis. Hemostazinis veiksmingumas sustabdant kraujavimą 96 % kraujavimo sustabdymo atvejų buvo įvertintas puikiai arba gerai.

#### Jaunesnių nei 12 metų amžiaus anksčiau gydytų pacientų kraujavimo profilaktika ir valdymas:

RIXUBIS veiksmingumas buvo įvertintas kombinuotame 2/3 fazės tyrime, kuriame 23 vyriškos lyties anksčiau gydyti 1,8–11,8 metų amžiaus pacientai (vidutinis amžius 7,10 metų), iš kurių 11 pacientų buvo jaunesni nei 6 metų, RIXUBIS vartojo profilaktikai ir kraujavimo epizodų suvaldymui. Visiems asmenims buvo sunki (IX faktoriaus lygis  $< 1$  %) arba vidutinio sunkumo (IX faktoriaus lygis  $\leq 2$  %) hemofilija B. Visi 23 asmenys buvo profilaktiškai gydomi RIXUBIS mažiausiai 3 mėnesius ir buvo įtraukti į profilaktikos veiksmingumo įvertinimą.

Kraujavimų skaičiaus per metus mediana buvo 2,0, savaiminių – 0,0 ir kraujavimų iš sąnarių – 0,0. Devyni asmenys (39,1 %) nekraujavo.

Iš viso 26 kraujavimo atvejai buvo gydomi RIXUBIS, iš kurių 23 kraujavimo atvejai buvo dėl sužalojimo, 2 savaiminiai ir 1 nežinomos kilmės. 19 kraujavimų buvo ne iš sąnarių (minkštojo audinio, raumenų, kūno ertmės, intrakraninis ir kiti) ir 7 iš sąnarių, iš kurių 1 buvo iš jau kraujavusio sąnario. Iš 26 kraujavimo atvejų 15 buvo nedideli, 9 – smulkūs, o 2 buvo didesni. Gydymas buvo pritaikytas individualiai pagal kraujavimo sunkumą, priežastį ir vietą. Dauguma kraujavimo atvejų (23; 88,5 %) buvo išgydyti 1-2 infuzijomis. Hemostazinis veiksmingumas sustabdant kraujavimą 96,2 % kraujavimo sustabdymo atvejų buvo įvertintas puikiai arba gerai.

#### Valdymas operacijos metu:

Saugumas ir veiksmingumas operacijos metu buvo įvertintas 3 fazės perspektyviniame, nekontroliuojamame, daugiacentriame atvirame tyrime, kuriame dalyvaujantys vyriškos lyties anksčiau gydyti pacientai, sergantys sunkia arba vidutinio sunkumo hemofilija B, vartojo RIXUBIS. Pagal protokolą veiksmingumo analizė apima 37 didžiąsias ar smulkiasias operacijas, dantų operacijas ar kitas chirurgines invazines procedūras, atliktas 27 pacientams, kurių amžius - 17-57 m. Dvidešimt procedūrų buvo didžiosios, įskaitant 13 ortopedinių ir 3 dantų operacijas. 17 procedūrų, įskaitant 10 dantų ištraukimų, buvo laikoma smulkiomis. Pacientams, kuriems buvo atliekamos didesnės procedūros, turėjo būti atliktas farmakokinetinis (PK) įvertinimas. Visiems pacientams buvo paskirtos dozės pagal jų individualų didėjantį atsistatymą. Rekomenduojama RIXUBIS įsotinio dozė buvo skirta užtikrinti, kad didesnių operacijų metu būtų išlaikomi 80-100 % IX faktoriaus aktyvumo lygiai, o smulkių operacijų metu – 30-60 %. RIXUBIS buvo suleidžiamas greitos injekcijos į veną būdu.

Hemostazė buvo išlaikyta per visą tyrimą.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti su RIXUBIS atliktų tyrimų rezultatų anksčiau negydytų pacientų, kuriems buvo taikomas kraujavimo dėl hemofilijos B gydymas ir profilaktika, tyrimų rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### 12 metų ir vyresni anksčiau gydyti pacientai:

Buvo atliktas atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų kontroliuojamas, kryžminis RIXUBIS ir lyginamasis nekraujuojančių vyriškos lyties asmenų ( $\geq 15$  metų) farmakokinetikos tyrimas, kaip kombinuoto 1/3 fazės pagrindinio tyrimo dalis. Asmenims kiekvienas vaistinis preparatas buvo suleistas vienkartinės infuzijos į veną būdu. Vidutinė RIXUBIS dozė ( $\pm$  SD) ir jos mediana pagal protokolo analizės seriją (n=25) buvo atitinkamai 74,69 $\pm$ 2,37 ir 74,25 TV/kg, diapazonas 71,27–79,38 TV/kg. Farmakokinetikos parametrai buvo apskaičiuoti iš IX faktoriaus aktyvumo matmenų kraujo mėginiuose, paimtų iki 72 val. po kiekvienos infuzijos.

Farmakokinetinis RIXUBIS įvertinimas buvo pakartotas nekontroliuojamame, atvirame RIXUBIS tyrime, į kurį įtraukti vyriškos lyties asmenys, dalyvavę pradiniam kryžminiame farmakokinetikos tyrime ir profilaktiškai vartoję RIXUBIS 26 $\pm$ 1 savaites (vidurkis  $\pm$  SD) ir sukaukę bent 30 ekspozicijos RIXUBIS dienų. RIXUBIS dozės diapazonas pakartotiniame farmakokinetikos tyrime buvo nuo 64,48 iki 79,18 TV/kg (n=23).

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikti vertinamųjų asmenų (pagal protokolo analizę) farmakokinetikos parametrai.

Parametras	RIXUBIS Pradinis kryžminis tyrimas (N=25)	RIXUBIS Pakartotinis įvertinimas (N=23)
AUC <sub>0-72 val.</sub> (TV val./dl) <sup>a</sup> Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	1067,81 $\pm$ 238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15 $\pm$ 259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Kompensacinis prieaugis esant C <sub>maks.</sub> (TV/dl:TV/kg) <sup>b</sup> Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	0,87 $\pm$ 0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95 $\pm$ 0,25 0,93 (0,52-1,38)
Pusinio gyvavimo laikas (val.) Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	26,70 $\pm$ 9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36 $\pm$ 6,86 24,59 (16,24-42,20)
C <sub>maks.</sub> (TV/dl) Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	66,22 $\pm$ 15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75 $\pm$ 19,73 72,40 (38,50-106,30)
Vidutinis gyvavimo laikas (val.) Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	30,82 $\pm$ 7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88 $\pm$ 4,16 29,04 (21,32-37,52)
V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dl/kg) Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	2,02 $\pm$ 0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79 $\pm$ 0,45 1,74 (1,12-2,72)
Klirensas (dl/(kg.val.)) Vidurkis $\pm$ SD Mediana (diapazonas)	0,0644 $\pm$ 0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602 $\pm$ 0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

<sup>a</sup> Sritis po plazmos koncentracijos ir laiko kreivė 0-72 val. po infuzijos.

<sup>b</sup> Apskaičiuojama kaip (C<sub>maks.</sub>– pradinė IX faktoriaus vertė) padalinta iš dozės TV/kg, kur C<sub>maks.</sub> yra didžiausia po infuzijos išmatuota IX faktoriaus vertė.

<sup>c</sup> Pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Visiems asmenims buvo nustatytas kompensacinis prieaugis 30 minučių po infuzijos kombinuotame 1/3 fazės tyrime 1 poveikio dieną, per apsilankymus po 5, 13 ir 26 savaitių ir tyrimo nutrukimo arba pabaigos momentu, jei jis nesutapo su 26 savaitės apsilankymu. Duomenys rodo, kad kompensacinis prieaugis per laiką yra nuoseklus (žr. žemiau esančią lentelę).

	<b>1 poveikio diena (N=73)</b>	<b>5 savaitė (N=71)</b>	<b>13 savaitė (N=68)</b>	<b>26 savaitė (N=55)</b>	<b>Tyrimo pabaigimo / nutraukimo momentu<sup>b</sup> (N=23)</b>
Kompensacinis prieaugis 30 min. po infuzijos (TV/dl: TV/kg) <sup>a</sup> Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	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> Apskaičiuojama kaip ( $C_{30 \text{ min.}}$  – pradinė IX faktoriaus vertė) padalinta iš dozės TV/kg, kur  $C_{30 \text{ min.}}$  yra 30 min. po infuzijos išmatuota IX faktoriaus vertė.

<sup>b</sup> Jei nesutampa su 26 savaitės apsilankymu.

Vaikų populiacija (jaunesni nei 12 metų anksčiau gydyti pacientai)

Buvo atliktas visų 23 vyriškos lyties, nekraujuojančių pacientų RIXUBIS farmakokinetikos įvertinimas, kaip kombinuoto 2/3 fazės vaikų tyrimo dalis. Pacientai buvo atsitiktine tvarka parinkti į vieną iš dviejų kraujo ėmimo sekų, kad pacientai nebūtų varginami per dažno kraujo ėmimo. Visos analizuojamos grupės (n=23) vidutinė RIXUBIS dozė (± SD) ir jos mediana grupėje buvo atitinkamai 75,50±3,016 ir 75,25 TV/kg, diapazonas 70,0–83,6 TV/kg. Farmakokinetikos parametrai buvo apskaičiuoti iš IX faktoriaus aktyvumo matmenų kraujo mėginiuose, paimtų iki 72 val. po infuzijos.

Toliau lentelėje yra pateikti visų asmenų (visos analizuojamos grupės) farmakokinetikos parametrai

<b>Parametras</b>	<b>&lt; 6 metų (N=11)</b>	<b>6 - &lt; 12 metų (N=12)</b>	<b>Visi (N=23)</b>
AUC <sub>inf</sub> (TV val./dl) <sup>a</sup> Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Pusinio gyvavimo laikas (val.) Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	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)
Vidutinis gyvavimo laikas (val.) Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	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) Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	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)
Klirensas (dl/(kg.val.)) Vidurkis±SD Mediana (diapazonas)	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> Sritis po plazmos koncentracijos ir laiko kreive nuo 0 laiko iki begalybės.

<sup>b</sup> Pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Visiems asmenims buvo nustatytas kompensacinis prieaugis 30 minučių po infuzijos kombinuotame 2/3 fazės tyrime pradiniam farmakokinetiniame įvertinime (1 poveikio dieną), per apsilankymus po 5, 13 ir 26 savaitių ir tyrimo nutrukimo arba pabaigos momentu, jei jis nesutapo su 26 savaitės apsilankymu. Duomenys rodo, kad kompensacinis prieaugis per laiką yra nuoseklus visoms vaikų amžiaus grupėms (žr. žemiau esančias lenteles).

RIXUBIS kompensacinis prieaugis 30 minučių po infuzijos abiem vaikų amžiaus grupėms:

<b>Kompensacinis prieaugis 30 min. Po infuzijos</b>	<b>PK (1 poveikio d.) Visi (N=22)</b>	<b>5 savaitė Visi (N=23)</b>	<b>13 savaitė Visi (N=21)</b>	<b>26 savaitė Visi (N=21)</b>
(TV/dl: TV/kg) <sup>a</sup>	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Vidurkis±SD	0,69 (0,31 – 1,00)	0,66 (0,48 – 0,92)	0,66 (0,51-1,00)	0,734 (0,51-1,01)
Mediana (diapazonas)				

<sup>a</sup> Apskaičiuojama kaip ( $C_{30 \text{ min.}}$  – pradinė IX faktoriaus vertė) padalinta iš dozės TV/kg, kur  $C_{30 \text{ min.}}$  yra 30 min. po infuzijos išmatuota IX faktoriaus vertė.

RIXUBIS kompensacinis prieaugis 30 minučių po infuzijos < 6 metų vaikams:

<b>Kompensacinis prieaugis 30 min. Po infuzijos</b>	<b>PK (1 poveikio d.) Visi (N=10)</b>	<b>5 savaitė Visi (N=11)</b>	<b>13 savaitė Visi (N=10)</b>	<b>26 savaitė Visi (N=10)</b>
(TV/dl: TV/kg) <sup>a</sup>	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Vidurkis±SD	0,59 (0,31-0,75)	0,6 (0,49-0,80)	0,66 (0,51-0,84)	0,61 (0,51-0,84)
Mediana (diapazonas)				

<sup>a</sup> Apskaičiuojama kaip ( $C_{30 \text{ min.}}$  – pradinė IX faktoriaus vertė) padalinta iš dozės TV/kg, kur  $C_{30 \text{ min.}}$  yra 30 min. po infuzijos išmatuota IX faktoriaus vertė.

RIXUBIS kompensacinis prieaugis 30 minučių po infuzijos nuo 6 iki < 12 metų vaikams:

<b>Kompensacinis prieaugis 30 min. Po infuzijos</b>	<b>PK (1 poveikio d.) Visi (N=12)</b>	<b>5 savaitė Visi (N=12)</b>	<b>13 savaitė Visi (N=11)</b>	<b>26 savaitė Visi (N=11)</b>
(TV/dl: TV/kg) <sup>a</sup>	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Vidurkis±SD	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54 – 1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Mediana (diapazonas)				

<sup>a</sup> Apskaičiuojama kaip ( $C_{30 \text{ min.}}$  – pradinė IX faktoriaus vertė) padalinta iš dozės TV/kg, kur  $C_{30 \text{ min.}}$  yra 30 min. po infuzijos išmatuota IX faktoriaus vertė.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

RIXUBIS nebuvo trombogeniškas vartojant 750 TV/kg dozę triušio stazės modelyje (Veslerio testas). RIXUBIS nesukėlė jokių nepageidaujamų klinikinių, kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių reakcijų skiriant iki 450 TV/kg pavianų rūšies beždžionėms.

Kancerogeninio poveikio, kenksmingumo vaisingumui ir vaisiaus vystymuisi nebuvo atlikta.

RIXUBIS buvo gerai toleruojamas vienkartinės dozės ir kartotinės dozės toksiškumo tyrimuose su pelėmis, žiurkėmis ir pavianų rūšies beždžionėmis skiriant dozes iki 7500 TV/kg (vienkartinė dozė) ir 750 TV/kg (kartotinis vartojimas).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Sacharozė  
Manitolis  
Natrio chloridas  
Kalcio chloridas  
L-histidinas  
Polisorbatas 80

#### Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Šiam preparatui suleisti galima naudoti tik plastikinius švirkštus su „luer-lock“ jungtimi. Netiksli dozė gali būti sąlygota žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus adsorbcijos ant vidinių kai kurios infuzijos įrangos paviršių.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Paruoštas vartoti preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 3 valandas laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant, nebent tirpalo paruošimo metodas užtikrina apsaugą nuo mikrobiologinio užteršimo. Jei preparatas nesuvartojamas iš karto, už paruošto preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Negalima šaldyti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo įranga**

Vienoje pakuotėje yra miltelių flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo guma) ir nuplėšiamu dangteliu, 5 ml tirpiklio flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (chlorobutilo guma arba bromobutilo guma) ir nuplėšiamu dangteliu bei paruošimo įtaisas be adatos (BAXJECT II).  
Pakuotės dydis – vienas rinkinys.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

RIXUBIS leidžiamas į veną ištirpinus miltelius pateiktame tirpiklyje.

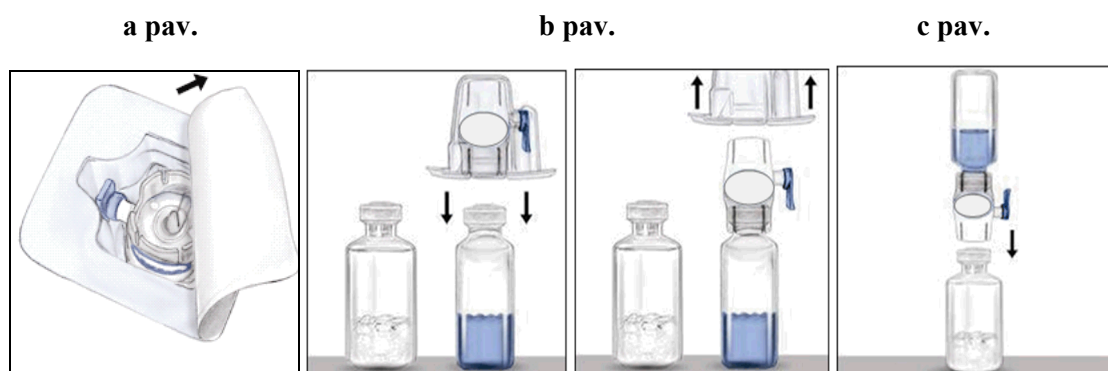
- Ruošdami naudokite tik pakuotėje esantį tirpiklį ir tirpalo paruošimo įtaisą (BAXJECT II).
- Leidžiant reikia naudoti švirkštą su „luer-lock“ jungtimi.
- Nenaudokite, jei BAXJECT II įtaisas, jo sterilumas ar pakuotė pažeista arba yra matomų gedimo požymių.

#### Tirpalo paruošimas

Dirbkite steriliomis sąlygomis

1. Jei preparatas laikomas šaldytuve, išimkite RIXUBIS miltelių ir tirpiklio flakonus ir leiskite jiems sušilti iki kambario temperatūros (nuo 15 °C iki 30 °C).
2. Kruopščiai nusiaplaukite rankas muilu ir šiltu vandeniu.
3. Nuimkite dangtelius nuo miltelių ir tirpiklio flakonų.

4. Nuvalykite kamščius alkoholiu suvilgytu tamponu. Dėkite flakonus ant lygaus švaraus paviršiaus.
5. Atidarykite BAXJECT II įtaiso pakuotę nuplėsdami popierinį dangtelį neliesdami vidaus (a pav.). Neišimkite įtaiso iš pakuotės.
6. Apverskite pakuotę ir pradurkite skaidriu plastikiniu smaigu tirpiklio kamštį. Suimkite pakuotę už kraštų ir traukite nuo BAXJECT II (b pav.). Nenuimkite nuo BAXJECT II įtaiso mėlyno dangtelio.
7. Pritvirtinę BAXJECT II prie tirpiklio flakono, apverskite sistemą taip, kad tirpiklio flakonas būtų ant įtaiso. Pradurkite baltu plastikiniu smaigu RIXUBIS kamštį. Vakuumas įtrauks tirpiklį į RIXUBIS flakoną (c pav.).
8. Švelniai pasukite, kol visa medžiaga ištirps. Preparatas tirpsta greitai (per 2 minutes). Įsitinkite, kad RIXUBIS visiškai ištirpo. Priešingu atveju, ne visas paruoštas tirpalas patekės pro prietaiso filtrą. Prieš injekciją vaistinio preparato tirpalą būtina apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opališkas. Jei tirpalas drumstas arba jei jame yra nuosėdų, jo nevertokite.

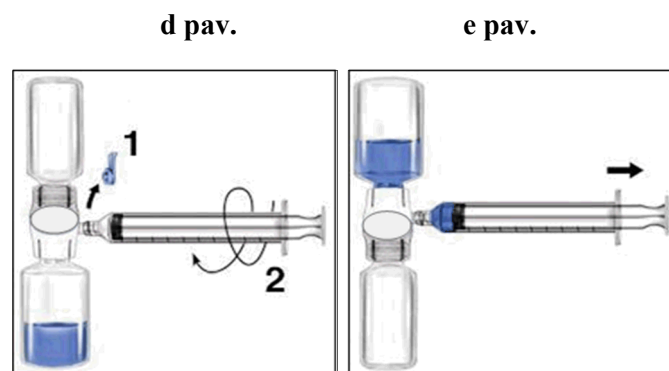


Ištirpinto preparato nešaldykite.  
Vartokite iš karto.

#### Leidimas

Dirbkite steriliomis sąlygomis

1. Nuimkite nuo BAXJECT II mėlyną dangtelį. **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prijunkite švirkštą prie BAXJECT II (d pav.).
2. Apverskite sistemą (tirpalo flakonas turi būti viršuje). Įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą lėtai traukdami stūmoklį atgal (e pav.).
3. Atjunkite švirkštą.
4. Uždėkite ant švirkšto drugelio formos injekcinę adatą. Leiskite į veną. Tirpalą reikia leisti lėtai pacientui patogiu greičiu, neviršijant 10 ml per minutę.



Kai tik įmanoma, kiekvieną kartą vartojant RIXUBIS reikia užsirašyti preparato pavadinimą ir serijos numerį (pvz. savo dienoraštyje), kad prireikus žinotumėte, kurios serijos preparatą vartojote.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Austrija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. gruodžio 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. lapkričio 14 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOSMEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

### Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIXUBIS 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 flakonas: 250 TV nonakogo gama, maždaug 50 TV/ml ištirpinus 5 ml tirpiklio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, sacharozė, kalcio chloridas, histidinas, manitolis, polisorbatas 80.

Tirpiklis: sterilus injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys: 1 miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 BAXJECT II įtaisas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Vartokite iš karto.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/970/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIXUBIS 250

**17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RIXUBIS 250 TV injekciniai milteliai  
nonakogas gama  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartinėi injekcijai

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

250 TV

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sterilus injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIXUBIS 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 flakonas: 500 TV nonakogo gama, maždaug 100 TV/ml ištirpinus 5 ml tirpiklio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, sacharozė, kalcio chloridas, histidinas, manitolis, polisorbatas 80.

Tirpiklis: sterilus injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys: 1 miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 BAXJECT II įtaisas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Vartokite iš karto.



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/970/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIXUBIS 500

**17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RIXUBIS 500 TV injekciniai milteliai  
nonakogas gama  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartinėi injekcijai

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

500 TV

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sterilus injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIXUBIS 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 flakonas: 1000 TV nonakogo gama, maždaug 200 TV/ml ištirpinus 5 ml tirpiklio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, sacharozė, kalcio chloridas, histidinas, manitolis, polisorbatas 80.

Tirpiklis: sterilus injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys: 1 miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 BAXJECT II įtaisas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Vartokite iš karto.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/970/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIXUBIS 1000

**17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RIXUBIS 1000 TV injekciniai milteliai  
nonakogas gama  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartinėi injekcijai

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1000 TV

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sterilus injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIXUBIS 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 flakonas: 2000 TV nonakogo gama, maždaug 400 TV/ml ištirpinus 5 ml tirpiklio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, sacharozė, kalcio chloridas, histidinas, manitolis, polisorbatas 80.

Tirpiklis: sterilus injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys: 1 miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 BAXJECT II įtaisas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Vartokite iš karto.



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/970/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIXUBIS 2000

**17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RIXUBIS 2000 TV injekciniai milteliai  
nonakogas gama  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartinėi injekcijai

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2000 TV

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sterilus injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIXUBIS 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 flakonas: 3000 TV nonakogo gama, maždaug 600 TV/ml ištirpinus 5 ml tirpiklio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, sacharozė, kalcio chloridas, histidinas, manitolis, polisorbatas 80.

Tirpiklis: sterilus injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys: 1 miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 BAXJECT II įtaisas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Vartokite iš karto.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/970/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIXUBIS 3000

**17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

RIXUBIS 3000 TV injekciniai milteliai  
nonakogas gama  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartinėi injekcijai

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

3000 TV

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sterilus injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**RIXUBIS 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**RIXUBIS 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**RIXUBIS 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**RIXUBIS 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**RIXUBIS 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra RIXUBIS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant RIXUBIS
3. Kaip vartoti RIXUBIS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti RIXUBIS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra RIXUBIS ir kam jis vartojamas**

RIXUBIS sudėtyje yra veikliosios medžiagos nonakogo gama ir jis yra IX koaguliacijos faktoriaus preparatas. IX faktorius yra normali žmogaus kraujo sudedamoji dalis, reikalinga, kad sukrešėtų kraujas. RIXUBIS vartojamas pacientams, kuriems yra hemofilija B (Christmaso liga, paveldimas kraujavimo sutrikimas, pasireiškiantis XI faktoriaus trūkumu). Jis pakeičia IX faktorių, sudarydamas sąlygas krešėti paciento kraujui.

RIXUBIS vartojamas visų amžiaus grupių pacientų, kuriems yra hemofilija B, kraujavimo profilaktikai ir gydymui.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant RIXUBIS**

#### **RIXUBIS vartoti negalima**

- jeigu yra alergija nonakogui gama arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate alergiškas žiurkėno baltymams.

#### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Vartojant RIXUBIS galimos alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Nutraukite infuziją ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba greitąją medicinos pagalbą, jei jums pasireiškia ankstyvųjų padidėjusio jautrumo / alerginių reakcijų požymių, pavyzdžiui, dilgėlinė, ankštumas krūtinėje, pasunkėjęs kvėpavimas, žemas kraujospūdis ar anafilaksija (sunki alerginė reakcija gali sukelti rijimo ir (arba) kvėpavimo pasunkėjimą, veido ir (arba) rankų paraudimą ir sutinimą). Jūsų gydytojui gali tekti Jus skubiai gydyti nuo šių reakcijų. Jūsų gydytojas taip pat gali atlikti Jūsų kraujo tyrimą, kad

patikrintų, ar prieš Jūsų vaistą nesusiformavo aktyvumą neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių), kadangi inhibitoriai gali formuotis kartu su alergija. Pacientams su IX faktoriaus inhibitoriais gali būti didesnė anafilaksijos rizika tolesnio gydymo IX faktoriu metu.

Nedelsdami praneškite savo gydytojui, jei kraujavimas nesustoja, kaip laukiama, arba turite vartoti pastebimai daugiau RIXUBIS, kad sustabdytumėte kraujavimą. Jūsų gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar nesusiformavo RIXUBIS aktyvumą neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Didžiausia inhibitorių susiformavimo rizika yra pacientams, kurie buvo gydyti IX faktorių pakeičiančiu vaistu anksčiau arba ankstyvųjų gydymo fazių metu, t. y. ankstyvosios vaikystės laikotarpiu.

IX faktoriaus gamybą organizme kontroliuoja IX faktoriaus genas. Pacientams, kuriems yra IX faktoriaus geno mutacija, pvz., didesnis ištrynimasis, didesnė tikimybė, kad formuosis IX faktoriaus inhibitoriai ir pasireikš ankstyva alerginė reakcija į bet kokį IX faktoriaus koncentratą. Todėl jei žinoma, kad Jums yra ši mutacija, gydytojas Jus atidžiau stebės dėl alerginės reakcijos požymių.

Jei sergate kepenų ar širdies liga arba neseniai Jums buvo atlikta sudėtinga operacija, informuokite savo gydytoją, nes yra didesnė kraujo krešėjimo (koaguliacijos) komplikacijų rizika.

Yra pranešimų apie inkstų funkcijos nepakankamumą (nefrozinį sindromą) po didelių IX faktoriaus dozių vartojimo hemofilija B sergantiems pacientams, kuriems yra IX faktoriaus inhibitorių ir yra buvę alerginių reakcijų.

Kai tik įmanoma, kiekvieną kartą vartojant RIXUBIS reikia užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį (pvz. savo dienoraštyje), kad būtų išlaikytas Jūsų vartojamų preparatų ir preparato serijų atsekamumas.

### **Kiti vaistai ir RIXUBIS**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Nebuvo pranešimų apie RIXUBIS sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Moterys retai serga hemofilija B.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

RIXUBIS gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **RIXUBIS sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės. Visgi, atsižvelgiant į Jūsų kūno masę ir RIXUBIS dozę, gali būti, kad gausite daugiau nei vieną flakoną. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis Jūsų maiste.

## **3. Kaip vartoti RIXUBIS**

Gydymą RIXUBIS pradės gydytojas, turintis patirties gydant hemofilija B sergančius pacientus.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

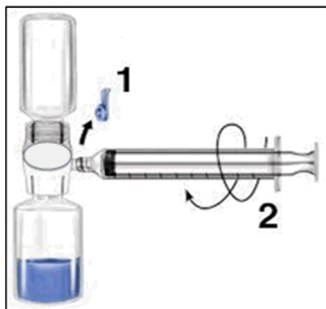
Gydytojas nuspręs, kokią dozę RIXUBIS vartosite. Dozė ir gydymo trukmė priklausys nuo Jūsų IX faktoriaus stokos sunkumo, nuo kraujavimo vietos ir apimties ir nuo Jūsų klinikinės būklės, amžiaus bei kaip greitai jūsų organizmas suvartoja IX faktorių, kuris turės būti nuolat tikrinamas.

Jūsų gydytojas arba slaugytoja leis Jums RIXUBIS infuziją į veną (i.v.) ištirpinę miltelius pateiktame tirpiklyje. Jūs arba kas nors kitas taip pat gali injekuoti RIXUBIS, bet tik tinkamai išmokyti.

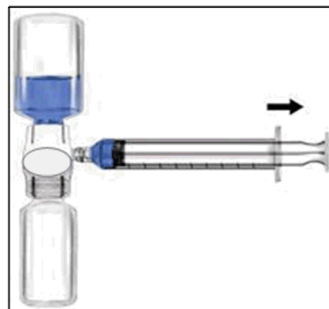


4. Uždėkite ant švirkšto drugelio formos injekcinę adatą. Leiskite į veną. Tirpalą reikia leisti lėtai pacientui patogiu greičiu, neviršijant 10 ml per minutę.

d pav.



e pav.



Kai tik įmanoma, kiekvieną kartą vartojant RIXUBIS reikia užsirašyti vaisto pavadinimą ir serijos numerį (pvz. savo dienoraštyje), kad būtų išlaikytas Jūsų vartojamų preparatų ir preparato serijų atsekamumas.

Nesuvartotas preparatas ar jo likučiai turi būti sunaikinami laikantis vietos reikalavimų.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę RIXUBIS dozę?**

Visada vartokite RIXUBIS tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Jei įleidote daugiau RIXUBIS, nei rekomenduojama, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti RIXUBIS**

Negalima vartoti dvigubos injekcijos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Leiskite kitą injekciją pagal grafiką ir elkitės taip, kaip nurodė gydytojas.

#### **Nustojus vartoti RIXUBIS**

Nenustokite vartoti RIXUBIS nepsitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant RIXUBIS galimos alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Tokios reakcijos gali būti deginimas ir dilgsėjimas infuzijos vietoje, drebulys, paraudimas, letargija, nerimas, peršėjimas, dilgėlinė, niežulys ir išbėrimas, žemas kraujospūdis, dažnas širdies plakimas, krūtinės ankštumas, pasunkėjęs kvėpavimas, gerklės patinimas, anafilaksija (stipri alerginė reakcija), galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Jeigu pasireiškė šie požymiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojui gali tekti jus skubiai gydyti nuo šių reakcijų (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vartojant RIXUBIS pastebėtas šis šalutinis poveikis:

##### **Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- pakitęs skonis;
- galūnių skausmas.

##### **Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas).

Vartojant šio preparato problemų dėl nenormaliai padidėjusio kraujo krešėjimo (tromboembolijos atveju) nepastebėta, bet jos galimos su bet kuriuo IX faktoriaus preparatu. Tai gali būti širdies smūgis, kraujo krešuliai venose ar plaučiuose.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V piredė](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti RIXUBIS**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Negalima užšaldyti.

Vartokite paruoštą tirpalą iš karto.

Nevartokite RIXUBIS, jei tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **RIXUBIS sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra nonakogas gama (rekombinantinis žmogaus IX koaguliacijos faktorius). Viename miltelių flakone yra 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV, atitinkančių 50, 100, 200, 400 arba 600 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.
- Pagalbinės medžiagos milteliuose yra sacharozė, manitolis, natrio chloridas, kalcio chloridas, L-histidinas, polisorbatas 80.

Tirpiklio flakonas: 5 ml sterilus injekcinio vandens.

### **RIXUBIS išvaizda ir kiekis pakuotėje**

RIXUBIS tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Pakuotės turinys:

- vienas stiklinis RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV miltelių flakonas su guminiu kamščiu;
- vienas stiklinis 5 ml sterilus injekcinio vandens flakonas su guminiu kamščiu;
- vienas BAXJECT II (tirpalo paruošimo įtaisas be adatos).

### **Registruotojas**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Austrija

## **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### **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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

### **France**

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

### **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

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Gydymo stebėjimas**

Gydymo laikotarpiu patartina tinkamai nustatyti IX faktoriaus lygį ir pagal tai koreguoti skiriamą dozę bei pakartotinių infuzijų dažnį. Gali skirtis atskirų pacientų atsakas į IX faktorių, pasireiškiantis kitokiu pusinio gyvavimo periodu ir atsistatymo laikotarpiu. Per mažo svorio ar viršsvorio turintiems pacientams gali reikėti koreguoti kūno svoriu pagrįstą dozę. Būtina atidžiai sekti, ypač didžiųjų chirurginių procedūrų atveju, pakeičiamojo gydymo eigą analizuojant kraujo krešėjimą (IX faktoriaus aktyvumą plazmoje).

Nustatant, ar pasiektas pageidaujamas IX faktoriaus aktyvumo plazmoje lygis, patariama atidžiai stebėti naudojant tinkamą IX faktoriaus aktyvumo tyrimą ir, jei reikia, atitinkamai pakoreguoti dozę ir pakartotinių infuzijų dažnį. Atliekant *in vitro* tromboplastino laiku (DATL) pagrįstą vieno etapo krešėjimo tyrimą, siekiant nustatyti IX faktoriaus aktyvumą pacientų kraujo mėginiuose, IX faktoriaus aktyvumo plazmoje rezultatus gali stipriai paveikti tyrime naudotas DATL reagento tipas ir etaloninis standartas. Tai ypač svarbu, jeigu keičiama tyrimo laboratorija ir (arba) tyrime naudoti reagentai.

### Dozavimas

Pakeičiamojo gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo IX faktoriaus deficito, nuo kraujavimo vietos ir apimties, nuo paciento klinikinės būklės, amžiaus ir IX faktoriaus farmakokinetinių parametru, tokiu kaip kompensacinis prieaugis ir pusinio gyvavimo periodas.

Skiriamo IX faktoriaus vienetų skaičius išreikštas tarptautiniais vienetais (TV), kurie atitinka galiojantį IX faktoriaus preparatų PSO standartą. IX faktoriaus aktyvumas plazmoje išreikštas procentais (lyginant su įprastine žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (lyginant su tarptautiniu IX faktoriaus plazmoje standartu).

Vienas IX faktoriaus aktyvumo tarptautinis vienetas atitinka IX faktoriaus kiekį viename ml įprastinės žmogaus plazmos.

### *Suaugusiųjų populiacija*

Gydymas pagal poreikį:

Reikiamos IX faktoriaus dozės skaičiavimas paremtas empirinėmis išvadomis, kad 1 IX faktoriaus tarptautinis vienetas vienam kg kūno svorio padidina plazmos IX faktoriaus aktyvumą 0,9 TV/dl (diapazonas nuo 0,5 iki 1,4 TV/dl) arba 0,9 % normalaus aktyvumo 12 metų amžiaus ir vyresniems pacientams (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Reikiama dozė nustatoma naudojant šią formulę:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times \text{išmatuoto prieaugio kraujo plazmoje atvirkštinis dydis (dl/kg)}$$

0,9 TV/dl kompensaciniam prieaugiui į kiekvieną TV/kg dozė apskaičiuojama taip:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Vartojimo kiekis ir dažnis visada turi būti pritaikomas pagal klinikinį veiksmingumą individualiu atveju.

Toliau išvardytais hemoragijos atvejais IX faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu periodu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę kraujavimo epizodų ar chirurginės operacijos atveju:

<b>Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas</b>	<b>Reikiamas IX faktoriaus lygis (% arba (TV/dl))</b>	<b>Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)</b>
<u>Hemoragija</u> Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas iš raumenų arba burnos	20 – 40	Kartoti kas 24 valandas. Vartoti mažiausiai 1 dieną, kol nustoja kraujuoti (sprendžiama pagal skausmo intensyvumą) ar užgyja pažeista vieta.
Ūmesnė hemoartrozė, kraujavimas iš raumens arba hematoma	30 – 60	Kartoti infuziją kas 24 valandas 3–4 dienas ar ilgiau, kol praeina skausmas ir ūmus neįgalumas.
Pavojingos gyvybei hemoragijos.	60 – 100	Kartoti infuziją kas 8–24 valandas, kol išnyks pavojus.
<u>Operacija</u>	30 – 60	Kas 24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol pasveikstama.



Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	Reikiamas IX faktoriaus lygis (%) arba (TV/dl)	Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)
Nedidelė operacija, įskaitant dantų traukimą		
<u>Didesnė operacija</u>	80 – 100 (prieš ir po operacijos)	Kartoti infuziją kas 8–24 valandas, kol tinkamai užgyja žaizda, po to tęsti gydymą bent 7 dienas IX faktoriaus aktyvumui palaikyti nuo 30 % iki 60 % (TV/dl).

Atidus pakeičiamojo gydymo stebėjimas yra ypač svarbus atliekant didesnę operaciją arba esant gyvybei pavojingų hemoragijų.

#### *Profilaktika*

Ilgalaikiai pacientų, sergančių ūmia hemofilija B, kraujavimo profilaktikai įprastinės dozės 12 metų amžiaus ir vyresniems pacientams yra 40–60 TV IX faktoriaus kilogramui kūno svorio, vartojama 3–4 dienų intervalais. Kai kuriais atvejais, priklausomai nuo paciento farmakokinetikos, amžiaus, kraujavimo fenotipo ir fizinės veiklos, gali būti būtini trumpesni dozavimo intervalai arba didesnės dozės.

#### *Nuolatinė infuzija*

Neskirkite RIXUBIS nuolatinės infuzijos būdu.

#### *Vaikų populiacija*

12–17 metų amžiaus pacientai:

Suaugusiesiems ir 12–17 metų vaikams dozavimas toks pats.

Jaunesni kaip 12 metų pacientai:

Gydymas pagal poreikį

Reikiamos IX faktoriaus dozės skaičiavimas paremtas empirinėmis išvadomis, kad 1 IX faktoriaus tarptautinis vienetas (TV) vienam kg kūno svorio padidina plazmos IX faktoriaus aktyvumą 0,7 TV/dl (diapazonas nuo 0,31 iki 1,0 TV/dl) arba 0,7 % normalaus aktyvumo jaunesniems negu 12 metų amžiaus pacientams (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Reikiama dozė nustatoma naudojant šią formulę:

Jaunesni nei 12 metų amžiaus pacientai:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times \text{išmatuoto prieaugio kraujo plazmoje atvirkštinis dydis (dl/kg)}$$

0,7 TV/dl kompensaciniam prieaugiui į kiekvieną TV/kg dozė apskaičiuojama taip:

$$\text{Reikia vienetų} = \text{kūno masės (kg)} \times \text{pageidaujamas IX faktoriaus padidėjimas (\% arba (TV/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Kai kraujuojama ar atliekama operacija, nustatant dozę galima naudoti tą pačią lentelę kaip suaugusiesiems (žr. aukščiau).

#### *Profilaktika:*

Jaunesniems nei 12 metų amžiaus vaikams rekomenduojama dozė svyruoja nuo 40 iki 80 TV/kg. Ji vartojama 3–4 dienų intervalais. Kai kuriais atvejais, priklausomai nuo paciento farmakokinetikos,

amžiaus, kraujavimo fenotipo ir fizinės veiklos, gali būti būtini trumpesni dozavimo intervalai arba didesnės dozės.