

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RIXUBIS 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 250 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 50 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 500 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 100 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 1000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 200 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 2000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 400 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

RIXUBIS 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat nominaal 3000 IE nonacog-gamma, recombinant humane stollingsfactor IX (rDNA), overeenkomend met een concentratie van 600 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

De potentie (IE) wordt bepaald met de één-fase-stollingstest uit de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van RIXUBIS is ongeveer 200-390 IE/mg eiwit.

Nonacog-gamma (recombinante stollingsfactor IX) is een gezuiverde glycoproteïne dat 415 aminozuren in één enkele keten heeft. Het wordt vervaardigd met recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén injectieflacon bevat 19 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Het poeder is wit tot gebroken wit van kleur. De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie).

RIXUBIS is geïndiceerd voor patiënten in elke leeftijdsgroep.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

Controle tijdens de behandeling

Aangeraden wordt om gedurende de hele duur van de behandeling op geëigende wijze de factor IX-niveaus te bepalen en te gebruiken als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor IX, en bijvoorbeeld verschillende halfwaarde- en hersteltijden hebben. Indien de dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn. Nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (factor IX-activiteit in plasma) is onmisbaar, vooral in het geval van grote chirurgische ingrepen.

Om er zeker van te zijn dat de gewenste concentratie van factor IX-activiteit in plasma is bereikt, wordt een zorgvuldige controle aan de hand van een geschikte test van factor IX-activiteit in plasma aangeraden. Indien nodig dienen de dosis en de frequentie van de herhaalde infusies te worden aangepast. Wanneer een *in vitro* één-fase-stollingstest op basis van partiële tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt voor het bepalen van factor IX-activiteit in de bloedmonsters van patiënten, kan het resultaat van factor IX-activiteit significant worden beïnvloed door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de test worden gebruikt. Dit is met name van belang bij het wisselen van laboratorium en/of reagens voor de test.

Dosering

Dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, de locatie en de omvang van de bloedingen, de klinische toestand en de leeftijd van de patiënt, en de farmacokinetische parameters van factor IX, zoals incrementele recovery en halfwaardetijd.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt in procenten (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid factor IX-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

Volwassen patiënten

Behandeling naar behoefte:

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet stijgen met 0,9 IE/dl (gaande van 0,5 tot 1,4 IE/dl) of 0,9% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten van 12 jaar of ouder (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times \text{reciproque van waargenomen recovery (dl/kg)}$$

Voor een incrementele recovery van 0,9 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten altijd worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid in individuele gevallen.

In het geval van de volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-activiteit (%) of (IE/dl)	Frequentie van toediening (uren)/Therapieduur (dagen)
<u>Bloeding</u> Beginnende hemartrose, spierbloeding of bloeding in de mondholte	20 – 40	Herhaal de infusie om de 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematoom	30 – 60	Herhaal de infusie om de 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60 – 100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
<u>Chirurgische ingreep</u> Kleine ingrepen, waaronder tandextracties	30 – 60	Om de 24 uur, ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
<u>Zware ingrepen</u>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandelen gedurende ten minste 7 dagen om de factor IX-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Vooraf bij zware ingrepen en levensbedreigende bloedingen is het belangrijk de substitutietherapie zorgvuldig te controleren.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B, bedragen de gebruikelijke doses voor patiënten van 12 jaar en ouder 40 tot 60 IE factor IX per kilogram lichaamsgewicht met intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bleedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.

Continue infusie

RIXUBIS mag niet door middel van continue infusie worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud:

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar.

Patiënten jonger dan 12 jaar:

Behandeling naar behoefte

De vereiste dosis factor IX wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid factor IX per kg lichaamsgewicht de factor IX-activiteit in plasma doet stijgen met 0,7 IE/dl (gaande van 0,31 tot 1,0 IE/dl) of 0,7% ten opzichte van de normale activiteit bij patiënten jonger dan 12 jaar (zie rubriek 5.2 voor meer informatie).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Patiënten jonger dan 12 jaar

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times \text{reciproque van waargenomen recovery (dl/kg)}$$

Voor een incrementele recovery van 0,7 IE/dl per IE/kg, wordt de dosis als volgt berekend:

$$\text{Vereiste aantal IE} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Dezelfde tabel als voor volwassenen kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens chirurgische ingrepen (zie boven).

Profylaxe

Het aanbevolen dosisbereik voor pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar is 40 tot 80 IE/kg bij intervallen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, afhankelijk van de farmacokinetiek, de leeftijd, het bloedingsfenotype en de fysieke activiteit van de individuele patiënt, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses nodig zijn.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Bij zelftoediening of toediening door een verzorger is een goede training nodig.

RIXUBIS moet worden toegediend met een snelheid die voor de patiënt aangenaam is, tot maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes, en ligt de pH tussen 6,8 en 7,2. De osmolaliteit is hoger dan 240 m osmol/kg.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6
Voor dit product mogen alleen plastic luerlock-spuiten worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
Bekende allergische reactie op hamsterproteïnen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Voor RIXUBIS zijn allergie-achtige overgevoeligheidsreacties gemeld. Het product bevat sporen van hamsterproteïnen. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten of hun verzorgers het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk staken en contact opnemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

Het risico is het hoogst tijdens de vroege fasen van de eerste blootstelling aan factor IX-concentraten bij niet eerder behandelde patiënten (previously untreated patients, PUP's), met name bij patiënten met risicovolle genmutaties. Er zijn meldingen in de literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties, vooral bij patiënten met een risicovolle genmutatie. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer.

In geval van shock, dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX (rDNA), dienen patiënten te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen (remmers) die moeten worden gekwantificeerd in Bethesda-eenheden door gebruik te maken van de daarvoor bestemde biologische testen.

Er zijn meldingen in de literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer. Het moet worden opgemerkt dat patiënten met factor IX-remmers een verhoogd risico kunnen lopen op anafylaxie bij aansluitende hernieuwde toediening van factor IX.

Vanwege het risico op allergische reacties met factor IX-concentraten, moet de initiële toediening van factor IX, naar het oordeel van de behandelend arts, worden uitgevoerd onder medische observatie waar de juiste medische behandeling voor allergische reacties kan worden geboden.

Nefrotisch syndroom

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na een poging tot immuuntolerantie-inductie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers.

Trombo-embolie

Vanwege het potentiële risico op trombotische complicaties, moet klinische controle op vroege tekenen van trombotische en consumptieve coagulopathie met de daarvoor bestemde biologische testen worden ingesteld bij de toediening van dit product aan patiënten met een leveraandoening, postoperatieve patiënten, pasgeborenen of patiënten die risico lopen op trombotische voorvallen of DIC. In elk van deze situaties moet het voordeel van een behandeling met RIXUBIS worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hart- en vaat-aandoeningen kan substitutietherapie met FIX het risico op deze aandoeningen verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een instrument voor centraal-veneuze toegang is vereist, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de inbrenghlocatie van de katheter.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van het lichaamsgewicht en de dosering van RIXUBIS kunnen

patiënten meer dan één injectieflacon ontvangen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Ouderen

In klinische onderzoeken met RIXUBIS zijn geen patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen. Het is niet bekend of zij anders reageren dan jongere patiënten. Net als voor elke andere patiënt, moet de dosering voor oudere patiënten individueel worden vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van humane stollingsfactor IX (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkt aantal gegevens betreffende het gebruik van factor IX bij zwangere vrouwen. Er werden geen studies met factor IX uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Factor IX mag uitsluitend tijdens de zwangerschap en de periode waarin borstvoeding wordt gegeven worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of factor IX/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van factor IX op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

RIXUBIS heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) zijn in zeldzame gevallen waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie, en zijn qua tijdstip in nauwe samenhang opgetreden met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4).

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na een poging tot immuuntolerantie-inductie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een geschiedenis van allergische reacties.

Zeer zelden werd de ontwikkeling van antistoffen tegen hamsterproteïnen met gerelateerde overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX. Indien zich dergelijke remmers ontwikkelen, kan de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische reactie. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd centrum voor hemofilie.

Na toediening van factor IX-producten bestaat een mogelijk risico op trombo-embolische voorvallen, met hoger risico bij minder zuivere preparaten. Gebruik van minder zuivere factor IX-producten is in

verband gebracht met het optreden van myocardinfarct, uitgezaaide intravasculaire stolling, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van heel zuivere factor IX is zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

Gedurende klinische onderzoeken met RIXUBIS bij 99 patiënten die ten minste eenmaal werden blootgesteld aan RIXUBIS, werden in totaal 5 bijwerkingen gemeld. De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Geneesmiddelenbijwerkingen gerapporteerd uit klinisch onderzoek en spontane meldingen		
Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie per patiënt
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^{a)}	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in extremiteit	Vaak

a) Bijwerking wordt hieronder toegelicht.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Allergische reacties manifesteerden zich als dyspneu, pruritus, gegeneraliseerde urticaria en rash.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over niet eerder behandelde patiënten, aangezien uitsluitend eerder behandelde patiënten aan de klinische onderzoeken hebben deelgenomen; in deze risicogroep is dan ook geen immunogeniciteitsonderzoek uitgevoerd naar de ontwikkeling van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De effecten van hogere doses RIXUBIS dan aanbevolen zijn niet gekenschetst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische geneesmiddelen, bloedstollingsfactor IX.
ATC-code: B02BD04.

Werkingsmechanisme

RIXUBIS bevat recombinante stollingsfactor IX (nonacog-gamma). Factor IX is een glycoproteïne bestaande uit één enkele keten met een moleculaire massa van ongeveer 68.000 Dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor en wordt gesynthetiseerd in de lever. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in de intrinsieke stollingsroute en door factor VII/weefselfactorcomplex in de extrinsieke route. De geactiveerde factor IX, in combinatie met de geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Geactiveerde factor X converteert protrombine in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel ontstaat.

Farmacodynamische effecten

Hemofilie B is een erfelijke, geslachtsgebonden aandoening van de bloedstolling als gevolg van verlaagde factor IX-niveaus en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de plasmaniveaus van factor IX verhoogd, waardoor tijdelijke correctie van de factor IX-deficiëntie en correctie van de bloedingsneigingen mogelijk worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Profylaxe en controle van bloedingen bij eerder behandelde patiënten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid van RIXUBIS werd geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd deel van een gecombineerd fase-1/3-onderzoek bij in totaal 73 mannelijke, eerder behandelde patiënten (PTP's) tussen 12 en 59 jaar, die RIXUBIS kregen toegediend als profylaxe en/of als behandeling naar behoefte van bloedingen. Alle patiënten hadden ernstige (factor IX-niveau <1%) of matig ernstige (factor IX-niveau ≤2%) hemofilie B. Negenenvijftig PTP's kregen RIXUBIS toegediend als profylaxe. Zesenvijftig van deze PTP's die RIXUBIS gedurende ten minste 3 maanden kregen toegediend, werden opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid bij profylaxe. Nog eens 14 PTP's kregen RIXUBIS toegediend voor de behandeling van alleen bloedingen. Patiënten in het cohort met behandeling naar behoefte moesten ten minste 12 gedocumenteerde bloedingen waarvoor behandeling nodig was hebben gehad binnen 12 maanden voorafgaand aan de deelname. De gemiddelde behandelingsduur in het cohort met behandeling naar behoefte was 3,5±1,00 maanden (mediaan 3,4, variërend van 1,2 tot 5,1 maanden), het gemiddelde totale aantal bloedingen per jaar (ABR) was 33,9±17,37 met een mediaan van 27,0, variërend van 12,9 tot 73,1.

De mediaan van het ABR voor profylaxe met RIXUBIS was voor alle bloedingen 2,0, voor spontane bloedingen 0,0 en voor gewrichtsbloedingen 0,0. 24 patiënten (42,9%) kregen geen enkele bloeding.

In totaal werden 249 bloedingen behandeld met RIXUBIS, waarvan 197 gewrichtsbloedingen en 52 niet-gewrichtsbloedingen (weke delen, spier, lichaamsholte, intracraniaal en overig). Van in totaal 249 bloedingen, waren 163 bloedingen matig, 71 mild en 15 ernstig. De behandeling werd individueel vastgesteld op basis van de ernst, de oorzaak en de plaats van de bloeding. Van de in totaal 249 bloedingen, werd het grootste deel (211; 84,7%) behandeld met 1-2 infusies. De hemostatische werkzaamheid werd nadat een bloeding was gestopt in 96% van alle behandelde bloedingen beoordeeld als uitstekend of goed.

Profylaxe en controle van bloedingen bij PTP's jonger dan 12 jaar:

De werkzaamheid van RIXUBIS werd geëvalueerd in een gecombineerd fase-2/3-onderzoek bij in totaal 23 mannelijke PTP's tussen 1,8 en 11,8 jaar (mediane leeftijd 7,10 jaar), met 11 patiënten in de leeftijd van < 6 jaar, die RIXUBIS kregen toegediend als profylaxe en als behandeling van bloedingen. Alle patiënten hadden ernstige (factor IX-niveau <1%) of matig ernstige (factor IX-niveau ≤2%) hemofilie B. Alle 23 patiënten kregen een profylactische behandeling met RIXUBIS gedurende minimaal 3 maanden en werden opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid van profylaxe.

De mediaan van het ABR was 2,0 voor spontane bloedingen en 0,0 voor gewrichtsbloedingen. Negen patiënten (39,1%) kregen geen enkele bloeding.

In totaal 26 bloedingen werden behandeld met RIXUBIS. Daarvan waren 23 bloedingen het gevolg van letsel, 2 bloedingen waren spontaan en 1 bloeding was van onbekende oorsprong. 19 bloedingen waren niet-gewrichtsbloedingen (weke delen, spier, lichaamsholte, intracraniaal en overig)

en 7 bloedingen waren gewrichtsbloedingen, waarvan 1 bloeding een bloeding in een doelgewricht betrof. Van de 26 bloedingen, waren 15 bloedingen mild, 9 matig en 2 ernstig. Behandeling werd individueel vastgesteld op basis van de ernst, de oorzaak en de plaats van de bloeding. De meeste bloedingen (23; 88,5%) werden behandeld met 1-2 infusies. De hemostatische werkzaamheid werd nadat een bloeding was gestopt in 96,2% van alle behandelde bloedingen beoordeeld als uitstekend of goed.

Perioperatieve behandeling:

De veiligheid en werkzaamheid in de perioperatieve setting werd geëvalueerd in een open-label, niet-gecontroleerd, multicenter, prospectief fase-3-onderzoek met RIXUBIS bij mannelijke PTP's met ernstige en matige hemofilie B. De werkzaamheidsanalyse volgens protocol behelst 37 chirurgische ingrepen uitgevoerd bij 27 patiënten tussen 17 en 57 jaar die een grote of kleine chirurgische, tandheelkundige of andere invasieve verrichting hebben ondergaan. Twintig ingrepen waren zwaar, waaronder 13 orthopedische en 3 tandheelkundige ingrepen. 17 ingrepen, waaronder 10 tandextracties, werden als klein beschouwd. Patiënten die zware chirurgische ingrepen ondergingen, moesten een farmacokinetische (FK) evaluatie ondergaan. De dosis voor alle patiënten werd bepaald op basis van hun meest recente individuele incrementele recovery. De aanbevolen initiële oplaaddosis RIXUBIS moest waarborgen dat tijdens de chirurgische ingreep een factor IX-activiteit van 80-100% voor zware ingrepen en 30-60% voor kleine ingrepen gehandhaafd bleef. RIXUBIS werd toegediend als bolusinfusie.

Hemostase bleef gedurende de duur van het onderzoek gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met RIXUBIS als behandeling en profylaxe van bloeding bij hemofilie B bij niet eerder behandelde patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eerder behandelde patiënten van 12 jaar en ouder:

Een gerandomiseerd, blind, gecontroleerd, farmacokinetisch cross-over-onderzoek met RIXUBIS en een comparator werd uitgevoerd bij mannelijke patiënten zonder bloedingen (in de leeftijd van ≥ 15 jaar) als onderdeel van het gecombineerde, centrale fase-1/3-onderzoek. De patiënten kregen een van de producten toegediend via een enkelvoudige intraveneuze infusie. De gemiddelde ($\pm$ SD) en mediane dosis RIXUBIS in deze analyseset volgens protocol ($n=25$) was respectievelijk $74,69 \pm 2,37$ en $74,25$ IE/kg, met een bereik van $71,27$ tot $79,38$ IE/kg. De farmacokinetische parameters werden berekend op basis van metingen van de factor IX-activiteit in bloedmonsters die werden verkregen tot maximaal 72 uur na elke infusie.

De farmacokinetische evaluatie van RIXUBIS werd herhaald in een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek met RIXUBIS bij mannelijke patiënten die deelnamen aan het initiële farmacokinetische cross-over-onderzoek en een profylactische behandeling kregen met RIXUBIS gedurende 26 ± 1 weken (gemiddelde $\pm$ SD) en in totaal ten minste 30 behandelingsdagen (ED) met RIXUBIS hadden. De RIXUBIS-dosis in het herhaalde farmacokinetische onderzoek varieerde van $64,48$ tot $79,18$ IE/kg ($n=23$).

Farmacokinetische parameters voor evalueerbare patiënten (analyse volgens protocol) staan vermeld in de onderstaande tabel.

Parameter	RIXUBIS Initieel cross-over-onderzoek (N=25)	RIXUBIS Herhaalde evaluatie (N=23)
AUC _{0-72 u} (IE.u/dl) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl:IE/kg) ^b Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Halfwaardetijd (uur) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (IE/dl) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Gemiddelde verblijftijd (MRT, uur) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Klaring (dl/(kg.u)) Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

^a Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf 0-72 uur na infusie.

^b Berekend als (C_{max}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{max} de maximale factor IX-meting na infusie is.

^c Het distributievolume in evenwichtstoestand

Incrementele recovery op 30 minuten na infusie is vastgesteld voor alle patiënten in het gecombineerde fase-1/3-onderzoek op blootstellingsdag 1, bij bezoeken in week 5, 13 en 26, en bij afronding of beëindiging van het onderzoek, indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26. De gegevens tonen aan dat de incrementele recovery in de loop van de tijd consistent is (zie onderstaande tabel).

	Blootstellings- dag 1 (N=73)	Week 5 (N=71)	Week 13 (N=68)	Week 26 (N=55)	Bij afronding/ beëindiging van het onderzoek^b (N=23)
Incrementele recovery 30 min na infusie (IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,79±0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83±0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85±0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89±0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87±0,20 0,89 (0,52-1,32)

^a Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

^b Indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26.

Pediatrische patiënten (PTP's jonger dan 12 jaar)

Alle 23 mannelijke patiënten ondergingen een eerste farmacokinetische evaluatie van RIXUBIS in een toestand zonder bloedingen als onderdeel van het gecombineerde fase-2/3-onderzoek bij kinderen. Patiënten werden gerandomiseerd naar een van de twee bloedafnamessequenties, om patiënten veelvuldige bloedafnamen te besparen. De gemiddelde ($\pm$ SD) en de mediane dosis RIXUBIS in de volledige analyseset (n=23) was respectievelijk $75,50 \pm 3,016$ en $75,25$ IE/kg, met een bereik van 70,0 tot 83,6 IE/kg. De farmacokinetische parameters werden berekend op basis van metingen van de factor IX-activiteit in bloedmonsters die werden verkregen tot maximaal 72 uur na de infusie.

Farmacokinetische parameters voor alle patiënten (volledige analyseset) staan vermeld in de onderstaande tabel.

Parameter	< 6 jaar (N=11)	6 - < 12 jaar (N=12)	Alle (N=23)
AUC _{inf} (IE.u/dl) ^a Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488-947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730-1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488-1138)
Halfwaardetijd (uur) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$27,67 \pm 2,66$ 27,28 (24,0-32,2)	$23,15 \pm 1,58$ 22,65 (21,8-27,4)	$25,31 \pm 3,13$ 24,48 (21,8-32,2)
Gemiddelde verblijftijd (MRT, uur) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$30,62 \pm 3,27$ 30,08 (26,2-36,2)	$25,31 \pm 1,83$ 24,74 (23,7-30,3)	$27,85 \pm 3,73$ 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$3,22 \pm 0,52$ 3,16 (2,65-4,42)	$2,21 \pm 0,32$ 2,185 (1,70-2,70)	$2,7 \pm 0,67$ 2,69 (1,70-4,42)
Klaring (dl/(kg.u)) Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$0,1058 \pm 0,01650$ 0,1050 (0,081-0,144)	$0,0874 \pm 0,01213$ 0,0863 (0,069-0,108)	$0,0962 \pm 0,01689$ 0,0935 (0,069-0,144)

^a Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf 0 uur tot oneindig.

^b Het distributievolume in evenwichtstoestand

Incrementele recovery op 30 minuten na infusie is vastgesteld voor alle patiënten in het gecombineerde fase-2/3-onderzoek bij de eerste farmacokinetische evaluatie (blootstellingsdag 1), bij bezoeken in week 5, 13 en 26, en bij afronding of beëindiging van het onderzoek, indien dit niet samenviel met het bezoek in week 26. De gegevens tonen aan dat de incrementele recovery in de loop van de tijd in alle pediatrie leeftijdsgroepen consistent is. Zie de volgende tabellen.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, beide pediatrie leeftijdsgroepen:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=22)	Week 5 Alle (N=23)	Week 13 Alle (N=21)	Week 26 Alle (N=21)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde $\pm$ SD Mediaan (bereik)	$0,67 \pm 0,16$ 0,69 (0,31 – 1,00)	$0,68 \pm 0,12$ 0,66 (0,48 – 0,92)	$0,71 \pm 0,13$ 0,66 (0,51-1,00)	$0,72 \pm 0,15$ 0,734 (0,51-1,01)

^a Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, pediatrische patiënten in de leeftijd van < 6 jaar:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=10)	Week 5 Alle (N=11)	Week 13 Alle (N=10)	Week 26 Alle (N=10)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,59 ± 0,13 0,59 (0,31-0,75)	0,63 ± 0,10 0,6 (0,49-0,80)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,51-0,84)	0,65 ± 0,13 0,61 (0,51-0,84)

^a Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

Incrementele recovery voor RIXUBIS op 30 minuten na infusie, pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar:

Incrementele recovery 30 min na infusie	FK (ED 1) Alle (N=12)	Week 5 Alle (N=12)	Week 13 Alle (N=11)	Week 26 Alle (N=11)
(IE/dl: IE/kg) ^a Gemiddelde±SD Mediaan (bereik)	0,73 ± 0,16 0,71 (0,51-1,00)	0,73 ± 0,13 0,70 (0,48-0,92)	0,73 ± 0,14 0,70 (0,54 – 1,00)	0,8 ± 0,14 0,78 (0,56-1,01)

^a Berekend als (C_{30min}-uitgangswaarde factor IX) gedeeld door de dosis in IE/kg, waarbij C_{30min} de factor IX-meting op 30 minuten na infusie is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

RIXUBIS had geen trombogene effect bij een dosis van 750 IE/kg in een konijnenmodel voor stase (Wessler-test).

RIXUBIS tot maximaal 450 IE/kg veroorzaakte geen klinische, respiratoire of cardiovasculaire bijwerkingen bij Java-apen.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniciteit, verminderde vruchtbaarheid en ontwikkeling van de foetus.

RIXUBIS werd goed verdragen in toxiciteitonderzoeken met een enkelvoudige dosis en herhaalde doses bij muizen, ratten en Java-apen tot maximale doses van 7500 IE/kg (enkelvoudige dosis) en 750 IE/kg (herhaalde toediening).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose

Mannitol

Natriumchloride

Calciumchloride

L-histidine

Polysorbaat 80

Oplosmiddel

Gesteriliseerd water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Voor dit product mogen alleen plastic luerlock-spuiten worden gebruikt. Onjuiste dosering kan voorkomen als gevolg van adsorptie van humane stollingsfactor IX in de interne oppervlakken van bepaalde infusiehulpmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij een temperatuur beneden de 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik

Eén verpakking bevat een injectieflacon met poeder (type I-glas) met een stop (butylrubber) en een flip-offafsluiting, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber of bromobutylrubber) en een flip-offafsluiting, en een reconstitutiehulpmiddel zonder naald (BAXJECT II).

Verpakkingsgrootte van 1 verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

RIXUBIS moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde oplosmiddel.

- Gebruik voor de reconstitutie alleen het oplosmiddel en het reconstitutiehulpmiddel (BAXJECT II) die in de verpakking worden meegeleverd.
- Voor de toediening is gebruik van een luerlock-spuit vereist.
- Niet gebruiken als het BAXJECT II-hulpmiddel, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.

Reconstitutie

Pas een aseptische techniek toe

1. Als het product in de koelkast is opgeslagen, neemt u de injectieflacon met het RIXUBIS-poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15°C en 30°C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Verwijder de dop van de injectieflacon met het poeder en van de injectieflacon met het oplosmiddel.
4. Reinig de stoppen met een alcoholdoekje. Zet de injectieflacons op een vlak en schoon oppervlak.
5. Open de BAXJECT II-verpakking door de papieren beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Fig. a). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. b). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II zitten.

7. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met RIXUBIS. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met RIXUBIS (Fig. c).
8. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost. Het product lost snel op (binnen 2 minuten). Controleer of het RIXUBIS-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Gereconstitueerde geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Fig. a

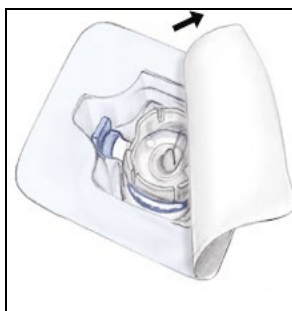


Fig. b

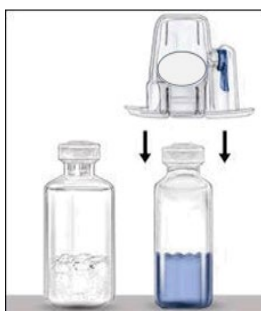
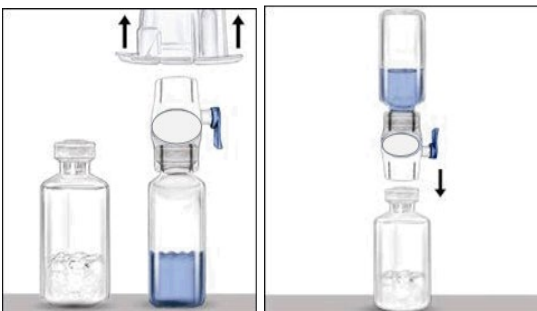


Fig. c



Het preparaat na reconstitutie niet opnieuw in de koelkast bewaren.
Meteen gebruiken.

Toedienen

Pas een aseptische techniek toe

1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT II. **Geen lucht opzuigen in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II (Fig. d).
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Fig. e).
3. Koppel de spuit los.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid die de patiënt geen ongemak bezorgt en die maximaal 10 ml per minuut mag bedragen.

Fig. d

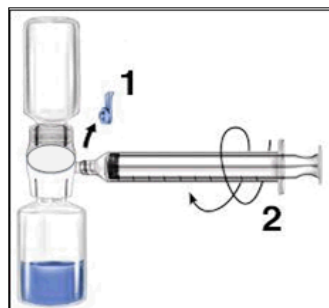
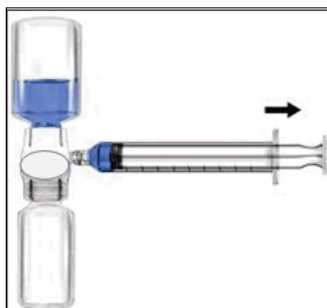


Fig. e



Het wordt ten eerste aanbevolen om altijd wanneer u een dosis RIXUBIS gebruikt, de naam en het batchnummer van het product te noteren om bij te houden welke producten en productbatches u gebruikt heeft.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/970/001
EU/1/14/970/002
EU/1/14/970/003
EU/1/14/970/004
EU/1/14/970/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2014
Datum van laatste verlenging: 14 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.