

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIXUBIS 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
RIXUBIS 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
RIXUBIS 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
RIXUBIS 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
RIXUBIS 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RIXUBIS 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Każda fiolka zawiera nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), w nominalnej ilości 250 j.m., odpowiadającej stężeniu 50 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

RIXUBIS 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Każda fiolka zawiera nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), w nominalnej ilości 500 j.m., odpowiadającej stężeniu 100 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

RIXUBIS 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Każda fiolka zawiera nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), w nominalnej ilości 1000 j.m., odpowiadającej stężeniu 200 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

RIXUBIS 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Każda fiolka zawiera nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), w nominalnej ilości 2000 j.m., odpowiadającej stężeniu 400 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

RIXUBIS 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Każda fiolka zawiera nonakog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), w nominalnej ilości 3000 j.m., odpowiadającej stężeniu 600 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

Aktywność czynnika (w j.m.) jest oznaczana za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania opisanego w Farmakopei Europejskiej. Aktywność swoista produktu leczniczego RIXUBIS wynosi około 200–390 j.m./mg białka.

Nonakog gamma (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX) jest jednołańcuchową, oczyszczoną glikoproteiną złożoną z 415 aminokwasów, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera 19 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor biały lub prawie biały. Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX). Produkt leczniczy RIXUBIS jest wskazany do stosowania u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

#### Monitorowanie leczenia

Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika IX w celu dobrania wielkości dawki oraz częstości wielokrotnych infuzji. Odpowiedź na leczenie czynnikiem IX może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ściśle monitorowanie terapii zastępczej za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywność czynnika IX w osoczu).

W celu zagwarantowania osiągnięcia pożądanej aktywności czynnika IX w osoczu należy starannie monitorować tę aktywność przy użyciu odpowiedniej metody oznaczenia, a w razie potrzeby odpowiednio korygować wielkość dawki i częstość wielokrotnych infuzji. W przypadku stosowania jednostopniowego testu wykrzepiania *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjenta na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika aPTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i/lub odczynników stosowanych w teście.

#### Dawkowanie

Dawka i czas trwania terapii zastępczej zależy od ciężkości niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i nasilenia krwawienia, a także od stanu klinicznego pacjenta, jego wieku oraz parametrów farmakokinetycznych czynnika IX takich, jak odzysk przyrostowy czy okres półtrwania.

Liczbę podanych jednostek czynnika IX wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.) odwołujących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyrażana jest albo wartością procentową (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (odwołujących się do międzynarodowego wzorca dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa aktywności czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

#### *Pacjenci dorośli*

Leczenie doraźne:

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, zgodnie z którymi 1 jednostka międzynarodowa czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,9 j.m./dl (zakres wartości od 0,5 do 1,4 j.m./dl) lub o 0,9% aktywności prawidłowej u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych (dalsze informacje, patrz punkt 5.2).

Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru:

$$\begin{array}{l} \text{Wymagana} \\ \text{liczba} \\ \text{jednostek} \end{array} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost} \\ \text{czynnika IX} \\ \text{(\% lub (j.m./dl)} \quad \times \quad \text{odwrotność} \\ \text{obserwowanego odzysku (dl/kg)}$$

Dla odzysku przyrostowego o wartości 0,9 j.m./dl na j.m./kg dawkę oblicza się w następujący sposób:

$$\text{Wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika IX (\% lub (j.m./dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalane zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych aktywność czynnika IX nie powinna spadać poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie. Poniższa tabela może być wykorzystywana jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (%) lub (j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)
<u>Krwawienie</u> Wczesny wylew krwi do stawu lub krwawienie z mięśni bądź jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać co 24 godziny. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie z mięśni lub krwiak	30 – 60	Powtarzać infuzję co 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać infuzję co 8–24 godzin aż do ustąpienia zagrożenia.
<u>Leczenie chirurgiczne</u> Drobny zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba	30 – 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<u>Poważny zabieg chirurgiczny</u>	80 – 100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać infuzję co 8–24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Dokładne monitorowanie terapii zastępczej jest szczególnie ważne w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych lub zagrażających życiu krwotoków.

#### *Profilaktyka*

W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią B zazwyczaj stosowane dawki wynoszą od 40 do 60 j.m. czynnika IX na kilogram masy ciała podawanych co 3–4 dni u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych. W niektórych przypadkach, zależnie od farmakokinetyki czynnika oraz wieku, fenotypu krwawienia i aktywności fizycznej danego pacjenta, konieczne może być stosowanie krótszych odstępów między dawkami lub wyższych dawek.

#### *Infuzja ciągła*

Produktu leczniczego RIXUBIS nie należy podawać w infuzji ciągłej.

### *Dzieci i młodzież*

Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat:

Dawkowanie jest takie samo dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Pacjenci w wieku poniżej 12 lat:

Leczenie doraźne

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, zgodnie z którymi 1 jednostka międzynarodowa czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 0,7 j.m./dl (zakres wartości od 0,31 do 1,0 j.m./dl) lub o 0,7% aktywności prawidłowej u pacjentów w wieku poniżej 12 lat (dalsze informacje, patrz punkt 5.2).

Wymaganą dawkę ustala się przy użyciu następującego wzoru:

Pacjenci w wieku poniżej 12 lat

$$\begin{array}{l} \text{Wymagana} \\ \text{liczba} \\ \text{jednostek} \end{array} = \text{masa ciała (kg)} \times \begin{array}{l} \text{pożądany wzrost} \\ \text{czynnika IX} \\ \text{(\%)} \text{ lub (j.m./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{odwrotność} \\ \text{obserwowanego odzysku (dl/kg)} \end{array}$$

Dla odzysku przyrostowego o wartości 0,7 j.m./dl na j.m./kg dawkę oblicza się w następujący sposób:

$$\begin{array}{l} \text{Wymagana} \\ \text{liczba} \\ \text{jednostek} \end{array} = \text{masa ciała (kg)} \times \begin{array}{l} \text{pożądany wzrost} \\ \text{czynnika IX} \\ \text{(\%)} \text{ lub (j.m./dl)} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych można stosować tabelę dla pacjentów dorosłych (patrz wyżej).

### *Profilaktyka*

Zalecany zakres dawek w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat wynosi od 40 do 80 j.m./kg w odstępach co 3–4 dni. W niektórych przypadkach, zależnie od farmakokinetyki czynnika oraz wieku, fenotypu krwawienia i aktywności fizycznej danego pacjenta, konieczne może być stosowanie krótszych odstępów między dawkami lub wyższych dawek.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Samodzielne podawanie produktu leczniczego lub podawanie produktu leczniczego przez opiekuna wymaga odpowiedniego szkolenia.

Produkt leczniczy RIXUBIS należy podawać z szybkością zapewniającą komfort pacjenta, maksymalnie do 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i charakteryzuje się wartością pH w zakresie od 6,8 do 7,2. Osmolalność roztworu wynosi ponad 240 mosmol/kg.

Instrukcja rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Z produktem należy używać jedynie plastikowych strzykawkę ze złączem luer lock.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona alergia na białko chomika.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu..

##### Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego RIXUBIS obserwowano reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. Należy zalecić pacjentom lub ich opiekunom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości jest najwyższe w początkowym okresie stosowania koncentratów czynnika IX u pacjentów uprzednio nieleczonych, w szczególności u pacjentów z mutacjami genetycznymi wysokiego ryzyka. W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie związku pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

##### Inhibitory

Po powtórny leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) pacjentów należy monitorować pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które należy oznaczyć ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze pojawiły się doniesienia wykazujące istnienie korelacji pomiędzy obecnością inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi, w szczególności u pacjentów z mutacją genetyczną wysokiego ryzyka. Wobec powyższego, wszystkich pacjentów z reakcjami alergicznymi należy poddać badaniu na obecność inhibitora. Należy mieć na uwadze, że u pacjentów z inhibitorami czynnika IX może istnieć zwiększone ryzyko anafilaksji przy kolejnej prowokacji czynnikiem IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

##### Zespół nerczycowy

Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX.

##### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas stosowania tego produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, noworodków oraz pacjentów z grup ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych lub rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego należy prowadzić nadzór kliniczny w kierunku wystąpienia wczesnych oznak wykrzepiania i koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z powyższych sytuacji należy zbadać, czy korzyści z zastosowania produktu leczniczego RIXUBIS przewyższają ryzyko związane z powyższymi komplikacjami.

##### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego terapia zastępcza czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

#### Powikłania związane z cewnikiem

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”. W zależności od masy ciała i dawkowania produktu RIXUBIS pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego RIXUBIS nie uczestniczyli pacjenci w wieku 65 lub więcej lat. Nie wiadomo, czy pacjenci w podeszłym wieku reagują na lek inaczej niż pacjenci młodszy. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania czynnika IX u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Czynniki IX powinny być stosowane w okresie ciąży i karmienia piersią tylko wtedy, gdy jest to wyraźnie wskazane.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy czynniki IX/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

#### Płodność

Brak informacji o wpływie czynnika IX na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy RIXUBIS nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym). W niektórych przypadkach dochodziło do progresji ww. reakcji do ciężkiej anafilaksji; zdarzenia te miały miejsce w ścisłym związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbach indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i obecnością inhibitorów czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku chomika wraz ze związanymi z ich obecnością reakcjami nadwrażliwości.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów czynnika IX). Objawem świadczącym o obecności inhibitorów jest niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Istnieje ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX; ryzyko to jest większe w przypadku preparatów niskooczyszczonych. Stosowanie niskooczyszczonych produktów zawierających czynnik IX wiązało się z przypadkami zawału serca, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatoru płucnego. Stosowanie wysokooczyszczzonego czynnika IX rzadko wiąże się z działaniami niepożądanymi tego rodzaju.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W badaniach klinicznych produktu leczniczego RIXUBIS, w których uczestniczyło 99 pacjentów z co najmniej jednokrotną ekspozycją na ten produkt leczniczy, zgłoszono ogółem 5 działań niepożądanych. W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA.

Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych i spontanicznie zgłaszane przez pacjentów</b>		
<b>Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość <sup>a)</sup>	Nie znana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynie	Często

a) Działanie niepożądane produktu leczniczego wyjaśnione w punkcie poniżej.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nadwrażliwość

Reakcje typu alergicznego przejawiały się dusznością, świądem, uogólnioną pokrzywką i wysypką.

##### Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych. Brak jest jednak danych na temat pacjentów uprzednio nieleczonych, jako że do badań klinicznych włączano jedynie uprzednio leczonych pacjentów; w związku z tym nie prowadzono badań immunogenności ani wytwarzania inhibitorów w tej populacji pacjentów podwyższonego ryzyka.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania



produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie opisano działań dawek produktu leczniczego RIXUBIS wyższych niż dawki zalecane.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX. Kod ATC: B02BD04.

##### Mechanizm działania

Produkt leczniczy RIXUBIS zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog gamma). Czynnik IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68000 Da. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K, syntetyzowany w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu.

##### Działanie farmakodynamiczne

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia zastępcza powoduje podwyższenie poziomu czynnika IX w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka i opanowywanie krwawień u uprzednio leczonych pacjentów w wieku 12 lat i starszych  
Skuteczność produktu leczniczego RIXUBIS badano w otwartej, niekontrolowanej części połączonego badania klinicznego fazy I/III, w którym łącznie 73 uprzednio leczonych pacjentów płci męskiej w wieku od 12 do 59 lat otrzymywało produkt leczniczy RIXUBIS w ramach profilaktyki i (lub) w doraźnym leczeniu epizodów krwawienia. Wszyscy pacjenci cierpieli na hemofilię B o ciężkim (poziom czynnika IX <1%) lub umiarkowanym (poziom czynnika IX ≤2%) nasileniu. W ramach profilaktyki produkt leczniczy RIXUBIS otrzymało 59 uprzednio leczonych pacjentów. Grupę 56 uprzednio leczonych pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy RIXUBIS przez okres minimum 3 miesięcy włączono do populacji oceny skuteczności profilaktyki. U dodatkowych 14 uprzednio leczonych pacjentów produkt leczniczy RIXUBIS podawano wyłącznie w leczeniu epizodów krwawienia. Pacjenci włączeni do kohorty leczenia doraźnego musieli charakteryzować się co najmniej 12 udokumentowanymi epizodami wymagającego leczenia krwawienia w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Średni okres leczenia w kohorcie leczenia doraźnego wyniósł 3,5±1,00 miesiąca (mediana 3,4, zakres od 1,2 do 5,1 miesiąca), średni roczny wskaźnik krwawień (ang. annualised bleeding rate, ABR) wyniósł 33,9±17,37 z medianą 27,0 i zakresem wartości od 12,9 do 73,1.

Mediana ABR przy stosowaniu produktu leczniczego RIXUBIS w profilaktyce wyniosła 2,0 dla wszystkich krwawień, 0,0 dla krwawień samoistnych i 0,0 dla krwawień wewnątrzstawowych. U 24 pacjentów (42,9%) nie stwierdzono żadnych krwawień.

W sumie leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego RIXUBIS poddano 249 epizodów krwawienia, z czego 197 stanowiły krwawienia wewnątrzstawowe, a 52 krwawienia pozastawowe (w obrębie tkanki miękkiej, mięśni, jam ciała, wewnątrzczaszkowe i inne). Spośród łącznej liczby 249 epizodów krwawienia 163 epizody określono jako umiarkowane, 71 — jako drobne, a 15 — jako ciężkie. Leczenie indywidualizowano w oparciu o stopień ciężkości, przyczynę i lokalizację krwawienia. Większość spośród 249 epizodów krwawienia (211; 84,7%) leczono podaniem 1–2 infuzji. Wydajność hemostatyczną przy zatrzymaniu krwawienia oceniono jako znakomitą lub dobrą w 96% wszystkich leczonych epizodów krwawienia.

Profilaktyka i opanowywanie krwawień u uprzednio leczonych pacjentów w wieku poniżej 12 lat: Skuteczność produktu leczniczego RIXUBIS badano w otwartej, niekontrolowanej części połączonego badania klinicznego fazy II/III, w którym łącznie 23 uprzednio leczonych pacjentów płci męskiej w wieku od 1,8 do 11,8 lat (mediana wieku 7,1 lat), w tym 11 pacjentów w wieku <6 lat, otrzymywało produkt leczniczy RIXUBIS w ramach profilaktyki oraz w leczeniu epizodów krwawienia. Wszyscy pacjenci cierpieli na hemofilię B o ciężkim (poziom czynnika IX <1%) lub umiarkowanym (poziom czynnika IX ≤2%) nasileniu. Wszystkich 23 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy RIXUBIS przez okres minimum 3 miesięcy; wszyscy ci pacjenci zostali włączeni do populacji oceny skuteczności profilaktyki.

Mediana ABR wyniosła 2,0, w tym 0,0 dla krwawień samoistnych i 0,0 dla krwawień wewnątrzstawowych. U 9 pacjentów (39,1%) nie stwierdzono żadnych krwawień.

W sumie leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego RIXUBIS poddano 26 epizodów krwawienia, w tym 23 krwawienia będące wynikiem urazów, 2 krwawienia samoistne i 1 krwawienie nieznanego pochodzenia. Stwierdzono 19 krwawień pozastawowych (w obrębie tkanki miękkiej, mięśni, jam ciała, wewnątrzczaszkowe i innych) oraz 7 krwawień wewnątrzstawowych, w tym 1 krwawienie do stawu uszkodzonego w wyniku urazu. Spośród 26 epizodów krwawienia 15 krwawień określono jako drobne, 9 — jako umiarkowane, a 2 — jako poważne. Leczenie indywidualizowano w oparciu o stopień ciężkości, przyczynę i lokalizację krwawienia. Większość epizodów krwawienia (23; 88,5%) leczono podaniem 1-2 infuzji. Wydajność hemostatyczną przy zatrzymaniu krwawienia oceniono jako znakomitą lub dobrą w 96,2% wszystkich leczonych epizodów krwawienia.

#### Postępowanie okołooperacyjne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego RIXUBIS oceniano w prospektywnym, prowadzonym metodą otwartej próby, niekontrolowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z udziałem uprzednio leczonych pacjentów płci męskiej z ciężką lub umiarkowaną hemofilią B. Analiza skuteczności w populacji leczonej zgodnie z protokołem objęła 37 zabiegów chirurgicznych wykonanych u 27 pacjentów w wieku od 17 do 57 lat, poddawanych poważnym lub drobnym zabiegom chirurgicznym, dentyścym lub innym procedurom inwazyjnym. Dwadzieścia zabiegów, w tym 13 operacji ortopedycznych i 3 operacje dentyścym, miało charakter poważny. 17 zabiegów, w tym 10 ekstrakcji zębów, uznano za drobne zabiegi chirurgiczne. U pacjentów poddawanych poważnym operacjom chirurgicznym konieczne było wykonanie badań farmakokinetycznych (PK). U wszystkich pacjentów produkt leczniczy dawkowano w oparciu o ostatecznie indywidualne oznaczenie odzysku przyrostowego. Zalecana wstępna dawka wysycająca produktu RIXUBIS miała zagwarantować utrzymanie aktywności czynnika IX na poziomie 80–100% w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych oraz 30–60% w przypadku drobnych zabiegów chirurgicznych. Produkt leczniczy RIXUBIS podawano w infuzji jako bolus.

Przez cały czas trwania badania utrzymywano hemostazę.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RIXUBIS u uprzednio nieleczonych pacjentów w leczeniu i profilaktyce krwawień w hemofilii B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Upřednio leczenia pacjenci w wieku 12 lat i starsi

W ramach połączonego kluczowego badania I/III fazy przeprowadzono randomizowane, zaślepione, kontrolowane, prowadzone w układzie naprzemiennym badanie kliniczne produktu leczniczego RIXUBIS i komparatora w populacji pacjentów płci męskiej (w wieku  $\geq 15$  lat), u których nie występowały krwawienia. Pacjenci otrzymywali jeden z produktów leczniczych w postaci pojedynczej infuzji dożylniej. Wartość średnia ( $\pm$  SD) i mediana dawki produktu leczniczego RIXUBIS w analizie populacji pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (n=25) wyniosły odpowiednio  $74,69 \pm 2,37$  i  $74,25$  j.m./kg, przy zakresie wartości od  $71,27$  do  $79,38$  j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne obliczano w oparciu o pomiary aktywności czynnika IX w próbkach krwi pobieranych w okresie do 72 godzin po każdej infuzji.

Ocenę farmakokinetyczną powtórzono w otwartym, niekontrolowanym badaniu stosowania produktu leczniczego RIXUBIS u pacjentów płci męskiej, którzy uczestniczyli we wcześniejszym, prowadzonym w układzie naprzemiennym, badaniu farmakokinetyki i przyjmowali produkt leczniczy RIXUBIS w celach profilaktycznych przez okres  $26 \pm 1$  tygodni (średnia  $\pm$  SD) z sumaryczną liczbą co najmniej 30 dni ekspozycji na preparat RIXUBIS. Zakres dawek produktu leczniczego RIXUBIS w powtórnym badaniu farmakokinetyki wyniósł od  $64,48$  do  $79,18$  j.m./kg (n=23).

Parametry farmakokinetyczne zmierzone u kwalifikujących się do oceny pacjentów (analiza w populacji leczonej zgodnie z protokołem) przedstawiono w tabeli poniżej.

<b>Parametr</b>	<b>RIXUBIS Wstępne badanie w układzie naprzemiennym (N=25)</b>	<b>RIXUBIS Badanie powtórne (N=23)</b>
AUC <sub>0-72h</sub> (j.m.·h/dl) <sup>a</sup> Średnia $\pm$ SD Mediana (zakres)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ (696,07-1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ (753,85-1626,81)
Odzysk przyrostowy przy C <sub>max</sub> (j.m./dl:j.m./kg) <sup>b</sup> Średnia $\pm$ SD Mediana (zakres)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Okres półtrwania (h) Średnia $\pm$ SD Mediana (zakres)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C <sub>max</sub> (j.m./dl) Średnia $\pm$ SD Mediana (zakres)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)
Średni czas przebywania w organizmie (h) Średnia $\pm$ SD Mediana (zakres)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ (22,25-47,78)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ (21,32-37,52)

Parametr	RIXUBIS Wstępne badanie w układzie naprzemiennym (N=25)	RIXUBIS Badanie powtórne (N=23)
$V_{ss}^c$ (dl/kg) Średnia±SD Mediana (zakres)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Klirens (dl/(kg·h)) Średnia±SD Mediana (zakres)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

<sup>a</sup> Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w okresie 0–72 godzin po infuzji.

<sup>b</sup> Wartość obliczona przez podzielenie ( $C_{max}$  – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie  $C_{max}$  jest maksymalnym wynikiem pomiaru czynnika IX po infuzji.

<sup>c</sup> Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Odzysk przyrostowy 30 minut po infuzji oznaczono dla wszystkich pacjentów w połączonym badaniu fazy I/III w 1. dniu ekspozycji, podczas wizyt w tygodniach 5., 13. i 26., oraz w momencie zakończenia lub przerwania badania, jeśli nie miało ono miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania. Dane wykazują stałość odzysku przyrostowego w czasie (patrz tabela poniżej).

	1. dzień ekspozycji (N=73)	5. tydzień (N=71)	13. tydzień (N=68)	26. tydzień (N=55)	Zakończenie/ przerwanie badania <sup>b</sup> (N=23)
Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji (j.m./dl: j.m./kg) <sup>a</sup> Średnia±SD Mediana (zakres)	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> Wartość obliczona przez podzielenie ( $C_{30min}$  – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie  $C_{30min}$  jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

<sup>b</sup> Jeśli nie miało miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania.

#### Dzieci i młodzież (uprzednio leczeni pacjenci w wieku poniżej 12 lat)

Wszystkich 23 pacjentów płci męskiej wzięło udział we wstępnym badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego RIXUBIS w warunkach braku krwawienia przeprowadzonego w ramach połączonego kluczowego badania II/III fazy w populacji dzieci i młodzieży. W celu zmniejszenia obciążenia pojedynczych pacjentów częstymi pobraniami krwi uczestników randomizowano do jednej z dwóch sekwencji pobierania próbek. Wartość średnia (± SD) i mediana dawki produktu leczniczego RIXUBIS w analizie pełnej populacji pacjentów (n=23) wyniosły odpowiednio 75,50±3,016 i 75,25 j.m./kg, przy zakresie wartości od 70,0 do 83,6 j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne obliczono w oparciu o pomiary aktywności czynnika IX w próbkach krwi pobieranych w okresie do 72 godzin po infuzji.

Parametry farmakokinetyczne zmierzone u wszystkich pacjentów (analiza w pełnej populacji) przedstawiono w tabeli poniżej.

Parametr	< 6 lat (N=11)	6 – < 12 lat (N=12)	Wszyscy (N=23)
$AUC_{inf}$ (j.m.·h/dl) <sup>a</sup> Średnia±SD Mediana (zakres)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Okres półtrwania (h) Średnia±SD Mediana (zakres)	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)

<b>Parametr</b>	<b>&lt; 6 lat (N=11)</b>	<b>6 – &lt; 12 lat (N=12)</b>	<b>Wszyscy (N=23)</b>
Średni czas przebywania w organizmie (h) Średnia±SD Mediana (zakres)	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) Średnia±SD Mediana (zakres)	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)
Klirens (dl/(kg·h)) Średnia±SD Mediana (zakres)	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> Pole powierzchni pod krzywą na wykresie zależności stężenia w osoczu od czasu 0 do nieskończoności (ang. infinity).

<sup>b</sup> Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Odzysk przyrostowy 30 minut po infuzji oznaczono dla wszystkich pacjentów w połączonym badaniu fazy II/III podczas wstępnej oceny farmakokinetyki (w 1. dniu ekspozycji), podczas wizyt w tygodniach 5., 13. i 26., oraz w momencie zakończenia lub przerwania badania jeśli nie miało ono miejsca podczas wizyty w 26. tygodniu badania. Dane wykazują stałość odzysku przyrostowego w czasie dla wszystkich grup wiekowych w populacji dzieci i młodzieży. Patrz tabele poniżej.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w obu grupach wiekowych populacji dzieci i młodzieży:

<b>Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji</b>	<b>PK (1. DE) Wszyscy (N=22)</b>	<b>5. tydzień Wszyscy (N=23)</b>	<b>13. tydzień Wszyscy (N=21)</b>	<b>26. tydzień Wszyscy (N=21)</b>
(j.m./dl: j.m./kg) <sup>a</sup> Średnia±SD Mediana (zakres)	0,67 ± 0,16 0,69 (0,31 – 1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48 – 0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51-1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51-1,01)

<sup>a</sup> Wartość obliczona przez podzielenie (C<sub>30min</sub> – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C<sub>30min</sub> jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w grupie dzieci i młodzieży w wieku < 6 lat:

<b>Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji</b>	<b>PK (1. DE) Wszyscy (N=10)</b>	<b>5. tydzień Wszyscy (N=11)</b>	<b>13. tydzień Wszyscy (N=10)</b>	<b>26. tydzień Wszyscy (N=10)</b>
(j.m./dl: j.m./kg) <sup>a</sup> Średnia±SD Mediana (zakres)	0,59 ± 0,13 0,59 (0,31-0,75)	0,63 ± 0,10 0,6 (0,49-0,80)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,51-0,84)	0,65 ± 0,13 0,61 (0,51-0,84)

<sup>a</sup> Wartość obliczona przez podzielenie (C<sub>30min</sub> – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C<sub>30min</sub> jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

Odzysk przyrostowy produktu leczniczego RIXUBIS 30 minut po infuzji w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 12 lat:

<b>Odzysk przyrostowy 30 min po infuzji</b>	<b>PK (1. DE) Wszyscy (N=12)</b>	<b>5. tydzień Wszyscy (N=12)</b>	<b>13. tydzień Wszyscy (N=11)</b>	<b>26. tydzień Wszyscy (N=11)</b>
(j.m./dl: j.m./kg) <sup>a</sup> Średnia±SD Mediana (zakres)	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)

<sup>a</sup> Wartość obliczona przez podzielenie (C<sub>30min</sub> – wyjściowy poziom czynnika IX) przez dawkę w j.m./kg, gdzie C<sub>30min</sub> jest wynikiem pomiaru czynnika IX 30 minut po infuzji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Produkt leczniczy RIXUBIS nie wykazywał działania trombogenicznego w dawce 750 j.m./kg w króliczym modelu zastoju krwi (test Wesslerera).

Produkt leczniczy RIXUBIS w dawkach do 450 j.m./kg nie powodował niepożądanych działań klinicznych, oddechowych ani sercowo-naczyniowych u makaków jawajskich.

Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ani wpływu na upośledzenie płodności i rozwój płodowy.

Produkt leczniczy RIXUBIS był dobrze tolerowany w badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej oraz dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i makaków jawajskich w dawkach do 7500 j.m./kg (dawka pojedyncza) i 750 j.m./kg (podawanie wielokrotne).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Sacharoza

Mannitol

Chlorek sodu

Chlorek wapnia

L-histydyna

Polisorbat 80

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Z produktem należy używać jedynie plastikowych strzykawek ze złączem luer lock. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych przyrządów do wykonywania infuzji może prowadzić do podania nieprawidłowej dawki produktu leczniczego.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast, chyba że metoda rekonstrukcji uniemożliwia mikrobiologiczne zanieczyszczenie produktu. Jeżeli tego produktu nie użyje się natychmiast, za czas i warunki przechowywania po zmieszaniu aż do momentu podania odpowiedzialny jest użytkownik. Nie przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania

Jedno opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa) i kapslem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa lub guma bromobutylowa) i kapslem oraz bezigłowe urządzenie do rekonstrukcji roztworu (BAXJECT II). Opakowanie pojedyncze.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy RIXUBIS należy podawać dożylnie po rozpuszczeniu proszku w dostarczonym rozpuszczalniku.

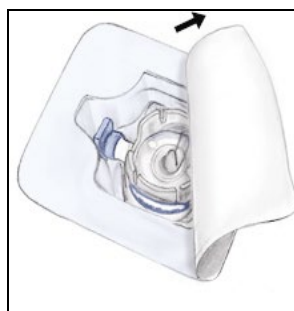
- Do rekonstrukcji należy używać wyłącznie rozpuszczalnika i urządzenia do rekonstrukcji (BAXJECT II) dostarczonych w opakowaniu.
- Do podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer lock.
- Nie stosować, jeżeli urządzenie BAXJECT II, jego jałowa osłona lub opakowanie są uszkodzone albo wykazują cechy zniszczenia.

### Rekonstrukcja

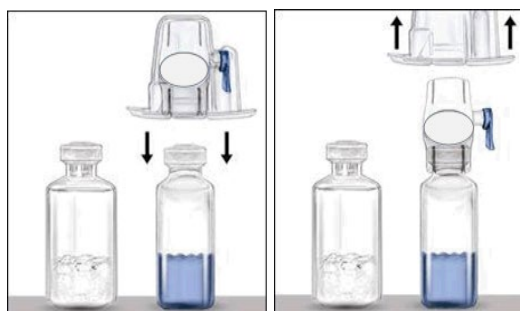
Przestrzegać zasad antyseptyki

1. Jeżeli produkt jest przechowywany w lodówce, wyjąć fiołki zawierające proszek RIXUBIS i rozpuszczalnik z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 30°C).
2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Zdjąć kapsle z fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
4. Przebrać korki wacikami z alkoholem. Umieścić fiołki na czystej, płaskiej powierzchni.
5. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II poprzez oderwanie papierowego wieczka bez dotykania wnętrza (Ryc. a). Nie wyjmować urządzenia z opakowania.
6. Obrócić opakowanie do góry nogami i przebić przezroczystym plastikowym ostrzem korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwytać opakowanie za krawędzie, zdjąć je z urządzenia BAXJECT II (Ryc. b). Nie zdejmować niebieskiej zatyczki z urządzenia BAXJECT II.
7. Urządzenie BAXJECT II połączone z fiolką z rozpuszczalnikiem odwrócić w taki sposób, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znajdowała się nad urządzeniem. Przebić białym plastikowym ostrzem korek fiołki z preparatem RIXUBIS. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiołki z proszkiem RIXUBIS (Ryc. c).
8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu. Produkt rozpuszcza się szybko (zwykle w ciągu 2 minut). Należy upewnić się, że proszek RIXUBIS rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr urządzenia. Przed podaniem należy sprawdzić, czy zrekonstruowany produkt leczniczy nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

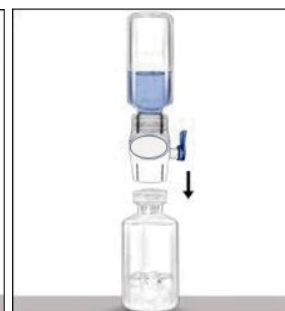
Ryc. a



Ryc. b



Ryc. c



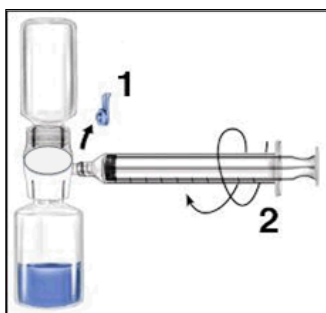
Po rekonstrukcji preparatu nie umieszczać go w lodówce.  
Zużyć niezwłocznie.

## Podawanie

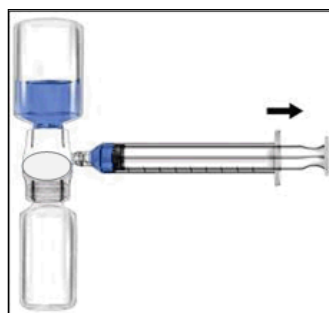
Przestrzegać zasad antyseptyki

1. Zdjąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT II. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do urządzenia BAXJECT II (Ryc. d).
2. Odwrócić system (fiolka ze zrekonstruowanym roztworem powinna znaleźć się na wierzchu). Pobrać zrekonstruowany roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok w tył (Ryc. e).
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Podłączyć do strzykawki igłę motylkową. Wstrzyknąć dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością wyznaczaną przez komfort pacjenta i nieprzekraczającą 10 ml na minutę.

Ryc. d



Ryc. e



Jeśli to możliwe, zaleca się odnotowanie nazwy i numeru serii produktu przy każdym zastosowaniu produktu leczniczego RIXUBIS, co umożliwi śledzenie używanych serii.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2019



**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.