

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена підписом уповноваженої особи Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення

№ 1469 від 21.11.2017 р. 253

UA/16453/02/01; UA/16453/02/02

UA/16453/02/03

Цей лікарський засіб знаходиться під подальшим контролем. Це дозволить швидко виявляти нову інформацію з безпеки. Прохання до спеціалістів сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Інформацію про те, яким чином повідомляти про побічні реакції, див. у розділі 4.8.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

РІКСУБІС 250 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 500 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 1000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 2000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 3000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

РІКСУБІС 250 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

В одному флаконі міститься номінальна кількість 250 МО нонаког гамма, тобто рекомбінантного фактора згортання крові людини IX (рДНК), що відповідає концентрації 50 МО/мл після відновлення препарату шляхом застосування 5 мл розчинника.

РІКСУБІС 500 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

В одному флаконі міститься номінальна кількість 500 МО нонаког гамма, тобто рекомбінантного фактора згортання крові людини IX (рДНК), що відповідає концентрації 100 МО/мл після відновлення препарату шляхом застосування 5 мл розчинника.

РІКСУБІС 1000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

В одному флаконі міститься номінальна кількість 1000 МО нонаког гамма, тобто рекомбінантного фактора згортання крові людини IX (рДНК), що відповідає концентрації 200 МО/мл після відновлення препарату шляхом застосування 5 мл розчинника.

РІКСУБІС 2000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

В одному флаконі міститься номінальна кількість 2000 МО нонаког гамма, тобто рекомбінантного фактора згортання крові людини IX (рДНК), що відповідає концентрації 400 МО/мл після відновлення препарату шляхом застосування 5 мл розчинника.

РІКСУБІС 3000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

В одному флаконі міститься номінальна кількість 3000 МО нонаког гамма, тобто рекомбінантного фактора згортання крові людини IX (рДНК), що відповідає концентрації 600 МО/мл після відновлення препарату шляхом застосування 5 мл розчинника.

Активність (МО) визначається методом одностадійного аналізу факторів згортання крові Європейської Фармакопеї.

Специфічна активність препарату РІКСУБІС становить приблизно 200-390 МО/мг білка.

Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові IX) – це очищений одноланцюговий глікопротеїн, що містить 415 амінокислот. Він виготовляється шляхом застосування технологій рекомбінантних ДНК на лінії клітин яєчника китайського хом'яка.

Допоміжна(-и) речовина(-и) відомої дії:

В одному флаконі міститься 19 мг натрію.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкцій.

Порошок білого або майже білого кольору. Розчинник прозорий і безбарвний.



4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання для застосування.

Лікування і профілактика кровотечі у пацієнтів з гемофілією В (вроджений дефіцит фактора IX).

Препарат РІКСУБІС показаний пацієнтам усіх вікових категорій.

4.2. Спосіб застосування та дози.

Лікування необхідно здійснювати під наглядом лікаря з досвідом лікування гемофілії.

Контроль в ході лікування

В ході лікування рекомендується забезпечувати належне визначення рівнів фактора IX в якості орієнтира при призначенні дози для застосування і частоти повторних інфузій. Реакція на фактор IX у кожного окремого пацієнта може бути різною, із різними показниками періоду напіврозпаду і ступеня відновлення. Пацієнтам з низькою або надмірною масою тіла може бути необхідною корекція дози, розрахованої на основі маси тіла. У випадку серйозних хірургічних втручань вкрай необхідно забезпечувати точний контроль в ході замісної терапії шляхом проведення аналізу факторів згортання крові (активність фактора IX у плазмі крові).

Для того, щоб забезпечити досягнення бажаних рівнів активності фактора IX у плазмі крові, рекомендується проводити ретельний контроль за допомогою відповідного методу визначення активності фактора IX та, якщо необхідно, здійснювати відповідну корекцію дози і частоти повторних інфузій. При застосуванні одностадійного методу аналізу факторів згортання крові *in vitro* за показниками тромбопластинового часу (АЧТЧ) для визначення активності фактора IX у пробах крові пацієнтів результати щодо активності фактора IX можуть суттєво залежати як від різновиду АЧТЧ-реагенту, так і від стандарту порівняння, використаних для проведення аналізу. Це є важливим особливо при зміні лабораторії та/або реагентів, що використовуються для аналізу.

Дози

Величина дози і тривалість курсу замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора IX, від місця розташування і ступеня серйозності кровотечі, а також від клінічного стану, віку і фармакокінетичних параметрів фактора IX у пацієнта, таких як величина приросту відновлення рівня активності фактора IX та періоду напіврозпаду.

Застосована кількість одиниць фактора IX виражається у міжнародних одиницях (МО), що стосуються наразі діючого стандарту ВООЗ для лікарських засобів на основі фактора IX. Активність фактора IX у плазмі крові виражається або у процентах (відносно нормального показника для плазми крові людини), або у міжнародних одиницях (відносно Міжнародного стандарту для фактора IX у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора IX дорівнює показнику активності фактора IX в 1 мл нормальної плазми крові людини.

Лікування при необхідності

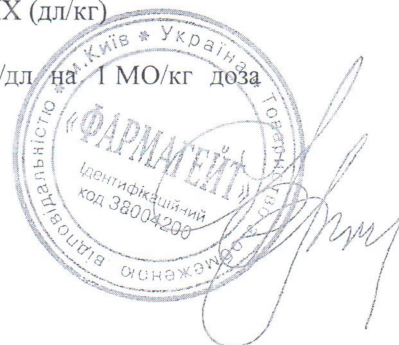
Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком 12 років і старше здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці (МО) фактора IX на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора IX у плазмі на 0,9 МО/дл (діапазон: від 0,5 до 1,4 МО/дл) або на 0,9% нормальної активності (більш детальну інформацію див. у розділі 5.2).

Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

Пацієнти віком 12 років і старше:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x зворотна величина показника зареєстрованого відновлення активності фактора IX (дл/кг)

Для поетапного приросту відновлення рівня активності на 0,9 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:



Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x 1,1 дл/кг

Величина дози і частота запланованого застосування завжди повинні бути спрямованими на забезпечення клінічної ефективності у кожного конкретного пацієнта.

У випадку наявності наведених нижче геморагічних явищ показники активності фактора IX не повинні бути нижче зазначеного рівня активності у плазмі крові (у % від норми або МО/дл) протягом відповідного періоду часу. Наведену нижче таблицю можна використовувати для визначення дози при епізодах кровотечі та при хірургічному втручанні.

Ступінь тяжкості кровотечі/ Тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора IX, % або МО/дл	Частота застосування, години/ Тривалість лікування, дні
<u>Кровотеча</u> Ранній гемартроз, крововиливи у м'язи або у порожнину рота	20-40	Повторюйте кожні 24 години. Принаймні 1 день, до припинення кровотечі, про що засвідчить відсутність болю, або до загоєння рани.
Більш виразний гемартроз, крововиливи у м'язи або гематома	30-60	Повторюйте інфузію кожні 24 години протягом 3-4 днів або довше, до зникнення болю і усунення сильного функціонального порушення.
Загрозливі для життя кровотечі	60-100	Повторюйте інфузію кожні 8-24 години до зникнення загрози.
<u>Хірургічні операції</u> Незначні хірургічні операції, включаючи видалення зубів	30-60	Кожні 24 години, принаймні 1 день, до загоєння рани.
<u>Серйозні хірургічні операції</u>	80-100 (перед операцією та після неї)	Повторюйте інфузію кожні 8-24 години до належного загоєння рани, після чого проводьте лікування принаймні ще 7 днів для утримання показника активності фактора IX на рівні від 30% до 60% (МО/дл).

Ретельний контроль перебігу замісної терапії є особливо важливим у випадках серйозного хірургічного втручання або загрозливої для життя кровотечі.

Профілактика

Для тривалої профілактики кровотечі у пацієнтів віком 12 років і старше з тяжкою формою гемофілії В, як правило, застосовуються дози від 40 до 60 МО фактора IX на 1 кг маси тіла з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші дози препарату.

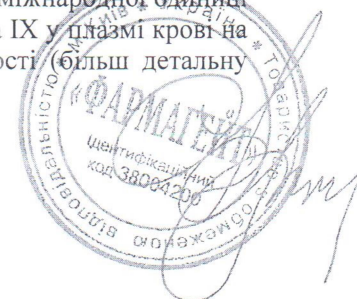
Безперервна інфузія

Не вводити препарат РІКСУБІС шляхом безперервної інфузії.

Пацієнти педіатричного профілю

Лікування при необхідності.

Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком молодше 12 років здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці (МО) фактора IX на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора IX у плазмі крові на 0,7 МО/дл (діапазон: від 0,31 до 1,0 МО/дл) або на 0,7% нормальної активності (більш детальну інформацію див. у розділі 5.2).



Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

Пацієнти віком молодше 12 років:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x зворотна величина показника зареєстрованого відновлення активності (дл/кг)

Для поетапного приросту відновлення рівня активності на 0,7 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x 1,4 дл/кг

Для визначення дози при епізодах кровотечі та хірургічному втручанні можна використати ту ж саму таблицю, що й для дорослих (див. вище).

Профілактика.

Діапазон рекомендованих доз при лікуванні пацієнтів педіатричного профілю віком молодше 12 років становить від 40 до 80 МО/кг з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші дози препарату.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення.

У випадку введення препарату самим пацієнтом або особою, яка доглядає за пацієнтом, їх необхідно належним чином навчити виконанню такої процедури. Препарат РІКСУБІС необхідно вводити на швидкості, що забезпечує комфортність пацієнта, максимум до 10 мл/хв.

Після відновлення препарату його розчин є прозорим, безбарвним, без сторонніх механічних включень, з рН 6,8-7,2. Показник осмоляльності – понад 240 мосмоль/кг.

Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед його введенням див. у розділі 6.6. При введенні цього препарату необхідно застосовувати лише пластикові шприци з наконечником Люера.

4.3. Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у переліку в розділі 6.1.

Відома алергічна реакція на білки хом'яка.

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

Підвищена чутливість

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості алергічної природи при застосуванні препарату РІКСУБІС. Лікарський засіб містить залишкову кількість білків хом'яка. При виникненні симптомів підвищеної чутливості пацієнтам або особам, які доглядають за ними, треба рекомендувати негайно припинити застосування лікарського засобу і звернутися до свого лікаря. Пацієнтів треба ознайомити з ранніми симптомами реакції підвищеної чутливості, включаючи кропив'янку, генералізовану кропив'янку, стиснення у грудях, дихання з присвистом, гіпотонію та анафілаксію.

Ризик є найвищим на ранніх етапах початку застосування концентратів фактора IX у пацієнтів, які раніше не проходили лікування, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. В літературі повідомлялося про зв'язок між появою інгібітору фактора IX та алергічними реакціями, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. Внаслідок цього пацієнтів з алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітору.

У випадку виникнення шоку необхідно надати стандартну протишокову медичну допомогу.

Інгібітори

Після повторного лікування лікарськими засобами на основі людського фактора згортання



крові ІХ (рДНК) пацієнтів необхідно обстежувати на предмет виникнення у них нейтралізуючих антитіл (інгібіторів), кількість яких треба визначати в одиницях Бетезда (англ. "BU") шляхом застосування відповідного методу біологічного аналізу.

В літературі повідомлялося про наявність зв'язку між появою інгібітору фактора ІХ та алергічними реакціями. Внаслідок цього пацієнтів з такими алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітору. Необхідно зауважити, що пацієнти, у яких з'явилися інгібітори фактора ІХ, мають підвищений ризик розвитку анафілаксії в разі повторного лікування фактором ІХ.

Внаслідок ризику розвитку алергічних реакцій при застосуванні концентратів фактора ІХ початкове застосування фактора ІХ повинно, на розсуд лікуючого лікаря, проводитися під медичним наглядом, що дозволяє забезпечити надання належної медичної допомоги у випадку виникнення алергічних реакцій.

Нефротичний синдром

Після стимулювання індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В, у яких були присутні інгібітори фактора ІХ, були зареєстровані випадки виникнення нефротичного синдрому.

Тромбоемболія

Через потенційний ризик виникнення тромботичних ускладнень необхідно запровадити клінічне спостереження для виявлення ранніх ознак тромботичної та виснажливої коагулопатії шляхом відповідного біологічного аналізу при застосуванні цього препарату у пацієнтів із захворюванням печінки, у пацієнтів після операцій, у новонароджених дітей або у пацієнтів з ризиком розвитку тромботичних явищ або ДВЗ-синдрому. У кожному з таких випадків необхідно враховувати переваги від лікування препаратом РІКСУБІС, зважуючи їх на тлі ризику виникнення таких ускладнень.

Серцево-судинні явища

У пацієнтів з наявними серцево-судинними чинниками ризику замісна терапія із застосуванням фактору ІХ може призвести до підвищення ризику розвитку серцево-судинної патології.

Ускладнення, пов'язані із застосуванням катетеру

При необхідності застосування центрального венозного пристрою (ЦВП) треба враховувати можливість виникнення ускладнень, пов'язаних із застосуванням ЦВП, включаючи локальні інфекції, бактеріємію і тромбоз у місці катетеризації.

Міркування, пов'язані з наявністю допоміжних речовин

Після відновлення цей лікарський засіб містить 0,83 ммоль (19 мг) натрію в одному флаконі. Це треба враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію.

Кожного разу при застосуванні у пацієнта препарату РІКСУБІС наполегливо рекомендується реєструвати назву і номер серії для збереження інформації щодо зв'язку між конкретним пацієнтом і серією цього лікарського засобу.

Пацієнти педіатричного профілю

Наведені вище застереження і запобіжні заходи є застосовними у випадку лікування як дорослих, так і дітей.

Пацієнти похилого віку

Пацієнти віком 65 років та старше не залучалися до участі у клінічних дослідженнях застосування препарату РІКСУБІС. Не відомо, чи їхня реакція на таке лікування відрізняється від реакції молодших пацієнтів. Як і у випадку всіх інших пацієнтів, вибір дози для лікування пацієнтів похилого віку повинен здійснюватися на індивідуальній основі.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Не повідомлялося про взаємодію лікарських засобів на основі фактора згортання крові людини ІХ (рДНК) з іншими лікарськими засобами.



4.6. Фертильність, вагітність та годування груддю.

Дослідження впливу фактора IX на репродуктивну функцію у тварин не проводилися. У зв'язку з рідкістю частоти випадків гемофілії В серед жінок досвід застосування фактора IX протягом вагітності та годування груддю відсутній. Таким чином, застосовувати фактор IX протягом вагітності та годування груддю слід лише у тому випадку, якщо цей препарат є чітко показаним.

Інформація щодо впливу рФІХ (рекомбінантний фактор IX) на фертильність відсутня.

4.7. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат РІКСУБІС не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

4.8. Побічні ефекти.

Коротка характеристика профілю безпеки

Спостерігалися рідкі випадки підвищеної чутливості або алергічних реакцій (які можуть включати ангіоневротичний набряк, відчуття печіння і дертя в місці інфузії, озноб, прилив крові до обличчя, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, гіпотонію, летаргію, нудоту, стан занепокоєння, тахікардію, стиснення у грудях, дзвін у вухах, блювання, дихання з присвистом), які деколи можуть розвинути до виникнення тяжкої форми анафілаксії (включаючи шок). У деяких випадках такі реакції розвивалися далі, до виникнення тяжкої анафілаксії, і це відбувалося у тісному часовому зв'язку із появою інгібіторів фактора IX (див. також розділ 4.4).

Після стимулювання індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В і з алергічними реакціями в анамнезі, у яких були присутні інгібітори фактора IX, були зареєстровані випадки виникнення нефротичного синдрому.

Дуже рідко спостерігалися випадки утворення антитіл до білків хом'яка, що супроводжувалося виникненням реакцій підвищеної чутливості.

У пацієнтів з гемофілією В можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора IX. Якщо такі інгібітори утворюються, це проявляється у вигляді недостатньої ефективності лікування. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

Застосування лікарських засобів на основі фактора IX супроводжується потенційним ризиком виникнення тромбоемболічних епізодів, причому ризик підвищується при застосуванні препаратів низької чистоти. Застосування препаратів фактора IX низької чистоти супроводжувалося випадками інфаркту міокарда, дифузного внутрішньосудинного згортання крові, венозного тромбозу і легеневої емболії. Застосування препаратів фактора IX високої чистоти рідко супроводжується виникненням таких побічних реакцій.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

До участі у клінічних дослідженнях застосування препарату РІКСУБІС було залучено 99 осіб із принаймні одним випадком застосування препарату, що супроводжувалося виникненням у цілому 5-и побічних реакцій. Наведена нижче таблиця містить інформацію про побічні реакції згідно з класами систем та органів (скорочено "КСО") за класифікацією MedDRA (із застосуванням термінів переважного використання).

Частота випадків побічних реакцій класифікувалася за таким принципом: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (тобто на основі наявних даних частоту оцінити неможливо).

В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені у порядку зниження їх тяжкості.

Побічні реакції, зареєстровані у клінічних випробуваннях і спонтанних повідомленнях		
Клас систем та органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота, на одного пацієнта
Розлади з боку імунної системи	Підвищена чутливість ^{a)}	невідома
Розлади з боку нервової системи	Порушення смаку	*часто



Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Біль у кінцівках	часто
--	------------------	-------

а) ПР (побічна реакція) пояснюється нижче у розділі.

Опис вибраних побічних реакцій

Підвищена чутливість

Реакції алергічного типу проявлялися у вигляді задишки, свербіжу, генералізованої кропив'янки і висипання.

Пацієнти педіатричного профілю

Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, що й у дорослих. Проте дані щодо раніше нелікованих пацієнтів відсутні, позаяк до участі у клінічних дослідженнях були залучені лише ті пацієнти, які раніше проходили лікування. У зв'язку з цим дослідження імунотенності в контексті утворення інгібіторів у пацієнтів цієї групи ризику не проводилися.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що спостерігаються протягом періоду після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати спостерігати за співвідношенням між користю та ризиком від застосування лікарського засобу. Фахівців у сфері охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через **національну систему повідомлення, зазначену в Додатку V**.

4.9. Передозування.

Ефекти дії більш високих, ніж рекомендовані, доз препарату РІКСУБІС не описані.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинаміка.

Фармакотерапевтична група: антигеморагічні засоби, фактор згортання крові IX. Код АТХ: B02BD04.

Препарат РІКСУБІС містить рекомбінантний фактор згортання крові IX (нонаког гамма). Фактор IX є одноланцюговим глікопротеїном з молекулярною масою приблизно 68 000 дальтонів. Він є вітамін К-залежним фактором згортання крові та утворюється у печінці. Фактор IX активується за участю фактора XIa у внутрішній системі коагуляції та комплексу фактора VII/тканинного фактора у зовнішній системі коагуляції. Активованій фактор IX разом з активованим фактором VIII активує фактор X. Активованій фактор X перетворює протромбін у тромбін. Після цього тромбін перетворює фібриноген у фібрин, в результаті чого утворюється тромб.

Гемофілія В є пов'язаною зі статтю вроджену патологію системи згортання крові, що виникає внаслідок знижених рівнів фактора IX та спричиняє профузну кровотечу у суглоби, м'язи чи внутрішні органи спонтанно або в результаті випадкової чи хірургічної травми. Замісна терапія дозволяє підвищити рівень фактора IX у плазмі крові й, таким чином, забезпечує тимчасове виправлення дефіциту фактора і зупиняє тенденцію розвитку кровотеч.

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика і контроль кровотечі у пацієнтів віком 12 років і старше, які раніше проходили лікування

Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювалась в рамках неконтрольованої частини комбінованого дослідження відкритого типу фази 1/3, в ході якого пацієнти когорти загальною кількістю 73 чоловіки віком 12-59 років, які раніше проходили лікування, отримували препарат РІКСУБІС для профілактики та/або для лікування епізодів кровотечі "при необхідності". Усі пацієнти мали тяжку форму (рівень фактора IX < 1%) або помірно тяжку форму (рівень фактора IX ≤ 2%) гемофілії В. П'ятдесят дев'ять таких пацієнтів отримували препарат РІКСУБІС для профілактики. Дані від п'ятдесяти шести пацієнтів, які отримували препарат РІКСУБІС, як мінімум, протягом 3-х місяців,



були включені до масиву даних, призначених для оцінки ефективності профілактики. Ще 14 пацієнтів отримували препарат РІКСУБІС лише для лікування епізодів кровотечі. Пацієнти когорти лікування "при необхідності" повинні були мати принаймні 12 документально підтверджених епізодів кровотечі, що вимагали лікування, протягом 12 місяців перед залученням до участі у дослідженні. Середня тривалість лікування пацієнтів когорти лікування "при необхідності" становила $3,5 \pm 1,00$ місяців (медіана: 3,4; діапазон: від 1,2 до 5,1 місяців), середня загальна частота випадків кровотечі по роках (англ. "annualised bleeding rate", скор. "ABR") становила $33,9 \pm 17,37$ з медіаною 27,0 та діапазоном від 12,9 до 73,1.

Медіана ABR при профілактиці шляхом застосування препарату РІКСУБІС для усіх кровотеч становила 2,0, для спонтанних кровотеч – 0,0 та для кровотеч у суглобах – 0,0. У 24-х пацієнтів (42,9%) кровотеч не було.

В цілому, 249 епізодів кровотечі були проліковані шляхом застосування препарату РІКСУБІС, 197 з яких були кровотечею у суглобах та 52 – кровотечею поза суглобами (у м'яких тканинах, у м'язах, у порожнині тіла, у внутрішньочерепній порожнині та інші). Із загалу 249 епізодів кровотечі, 163 кровотечі були помірного ступеня тяжкості, 71 – незначними та 15 – серйозними. Лікування проводилося із врахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, виходячи зі ступеня тяжкості, причини і місця розташування кровотечі. Більшість (211 епізодів; 84,7%) з 249 епізодів кровотечі виліковувалися 1-2 інфузіями. Гемостатична ефективність щодо зупинення кровотечі оцінювалася як відмінна або висока у 96% усіх пролікованих епізодів кровотечі.

Профілактика і контроль кровотечі у пацієнтів віком молодше 12 років, які раніше проходили лікування

Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювалася в рамках комбінованого дослідження фази 2/3, в ході якого пацієнти когорти загальною кількістю 23 чоловіка віком 1,8-11,8 (медіана віку: 7,10 років), які раніше проходили лікування, з 11 пацієнтами віком молодше 6 років отримували препарат РІКСУБІС для профілактики і контролю епізодів кровотечі. Усі пацієнти мали тяжку (рівень фактора IX < 1%) або помірно тяжку (рівень фактора IX ≤ 2%) форму гемофілії В. Усі 23 пацієнта отримували профілактичне лікування препаратом РІКСУБІС, як мінімум, протягом 3 місяців і їхні дані були включені до масиву даних, призначених для оцінки ефективності профілактики.

Медіана ABR становила 2,0, для спонтанних кровотеч – 0,0 та для кровотеч у суглобах – 0,0. У дев'яти пацієнтів (39,1%) кровотечі не було.

В цілому, 26 епізодів кровотечі були проліковані препаратом РІКСУБІС, 23 з яких були наслідком травми, 2 – спонтанними та 1 – невідомого походження. 19 кровотеч були поза межами суглобів (у м'яких тканинах, у м'язах, у порожнині тіла, у внутрішньочерепній порожнині та інші) та 7 – кровотечею у суглобах, один з яких був кровотечею у суглоб-мішень. Із загалу 26-и епізодів кровотечі, 15 епізодів були незначними, 9 – помірно тяжкості та 2 – серйозними. Лікування проводилося із врахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, виходячи зі ступеня тяжкості, причини і місця розташування кровотечі. Більшість (23; 88,5%) виліковувалися 1-2 інфузіями. Гемостатична ефективність щодо зупинення кровотечі оцінювалася як відмінна або висока у 96,2% усіх пролікованих епізодів кровотечі.

Періопераційне лікування

Безпека та ефективність препарату РІКСУБІС в умовах періопераційного лікування оцінювалися в рамках багатоцентрового проспективного відкритого типу неконтрольованого дослідження фази 3 на когорті чоловіків з тяжкою і помірно тяжкості гемофілією В, що раніше проходили лікування. Аналіз ефективності за протоколом охоплює 37 хірургічних операцій, проведених на 27 пацієнтах віком від 17 до 57 років, які проходили серйозне або незначне хірургічне, стоматологічне втручання або інше хірургічне інвазивне втручання. Двадцять операцій були серйозними, включаючи 13 ортопедичних втручань і 3 стоматологічних хірургічних втручання. 17 операцій, включаючи 10 процедур з виділення зубів, вважалися незначними. Пацієнти, яким робили серйозні операції, повинні були пройти оцінку фармакокінетики (ФК). Усі пацієнти отримували дозу з врахуванням останніх даних поетапного приросту відновлення рівня активності фактора IX. Рекомендована початкова доза прийому препарату РІКСУБІС повинна була забезпечити збереження активності фактора IX протягом операції на рівні 80-100% при проведенні серйозних хірургічних втручань і на рівні 30-60% при проведенні незначних операцій. Препарат РІКСУБІС вводили шляхом болюсної інфузії.

Протягом усього періоду дослідження забезпечувалася підтримка гемостазу.



Пацієнти педіатричного профілю

Європейське агентство з лікарських засобів відмінило зобов'язання подавати результати досліджень застосування препарату РІКСУБІС у пацієнтів, які раніше не проходили лікування, для лікування і профілактики кровотечі при гемофілії В (інформацію стосовно застосування у пацієнтів педіатричного профілю див. у розділі 4.2).

5.2. Фармакокінетика.

Пацієнти віком 12 років і старше, які раніше проходили лікування

Рандомізоване сліпе контрольоване перехресне дослідження фармакокінетики препарату РІКСУБІС і компаратора було проведено на когорті чоловіків без кровотечі (віком 15 років і старше) в рамках центрального комбінованого дослідження фази 1/3. Пацієнти отримували той чи інший препарат одноразовою внутрішньовенною інфузією. Середня ($\pm$ стандартне відхилення) та медіанна доза препарату РІКСУБІС у масиві даних аналізу за протоколом ($n = 25$) становили відповідно $74,69 \pm 2,37$ та $74,25$ МО/кг з діапазоном від $71,27$ до $79,38$ МО/кг. Фармакокінетичні параметри розраховувалися на основі показників вимірювання активності фактора ІХ у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після кожної інфузії.

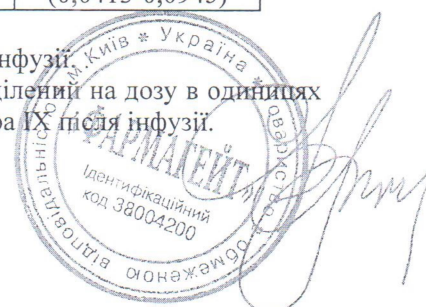
Оцінка фармакокінетики препарату РІКСУБІС була повторена в ході відкритого типу неконтрольованого дослідження на когорті чоловіків, які брали участь у початковому перехресному дослідженні ФК препарату і які проходили профілактику препаратом РІКСУБІС протягом 26 ± 1 тижнів (середнє $\pm$ стандартне відхилення) із сумарним періодом прийому препарату РІКСУБІС принаймні 30 днів. Діапазон доз препарату РІКСУБІС, що були застосовані в ході повторного дослідження його фармакокінетики, становив від $64,48$ до $79,18$ МО/кг ($n = 23$).

Нижче у таблиці наведені фармакокінетичні параметри в усіх пацієнтів, дані яких було можливо оцінити (аналіз за протоколом).

Параметр	РІКСУБІС Початкове перехресне дослідження (N = 25)	РІКСУБІС Повторна оцінка (N = 23)
AUC _{0-72 год.} (МО • год./дл) ^a Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$1067,81 \pm 238,42$ $1108,35$ (696,07-1571,16)	$1156,15 \pm 259,44$ $1170,26$ (753,85-1626,81)
Приріст відновлення рівня активності при C _{max} (МО/дл:МО/кг) ^b Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$0,87 \pm 0,22$ $0,88$ (0,53-1,35)	$0,95 \pm 0,25$ $0,93$ (0,52-1,38)
Період напіврозпаду (год.) Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$26,70 \pm 9,55$ $24,58$ (15,83-52,34)	$25,36 \pm 6,86$ $24,59$ (16,24-42,20)
C _{max} (МО/дл) Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$66,22 \pm 15,80$ $68,10$ (41,70-100,30)	$72,75 \pm 19,73$ $72,40$ (38,50-106,30)
Середній час утримання в організмі (год.) Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$30,82 \pm 7,26$ $28,93$ (22,25-47,78)	$29,88 \pm 4,16$ $29,04$ (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (дл/кг) Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$2,02 \pm 0,77$ $1,72$ (1,10-3,94)	$1,79 \pm 0,45$ $1,74$ (1,12-2,72)
Кліренс (дл/кг • год.) Середнє $\pm$ стандартне відхилення Медіана (діапазон)	$0,0644 \pm 0,0133$ $0,0622$ (0,0426-0,0912)	$0,0602 \pm 0,0146$ $0,0576$ (0,0413-0,0945)

^a Площа під кривою "плазмова концентрація-час" через 0-72 години після інфузії.

^b Розраховано як показник C_{max} фактора ІХ перед початком лікування, поділений на дозу в одиницях МО/кг, де C_{max} – максимальний показник вимірювання активності фактора ІХ після інфузії.



° Об'єм розподілу в стабільному стані.

Поетапний приріст відновлення рівня активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії визначали для всіх пацієнтів, залучених до участі у комбінованому дослідженні фази 1/3, на 1-й день лікування, на день відвідування ними лікаря на 5, 13 та 26-й тиждні і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення рівня активності протягом всього часу є стабільним (див. таблицю нижче).

	1-й день лікування (N = 73)	5-й тиждень (N = 71)	13-й тиждень (N = 68)	26-й тиждень (N = 55)	День завершення/ припинення дослідження ^b (N = 23)
Приріст відновлення активності через 30 хв. після інфузії (МО/дл:МО/кг) ^a	0,79±0,20 0,78	0,83±0,21 0,79	0,85±0,25 0,83	0,89±0,12 0,88	0,87±0,20 0,89
Середнє ± стандартне відхилення	(0,26-1,35)	(0,46-1,48)	(0,14-1,47)	(0,52-1,29)	(0,52-1,32)
Медіана (діапазон)					

^a Розраховано як показник $C_{30 \text{ хв.}}$ фактора ІХ перед початком лікування, поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30 \text{ хв.}}$ — показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

^b Якщо не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень.

Пацієнти педіатричного профілю (які раніше проходили лікування, віком молодше 12 років)

В рамках комбінованого дослідження фази 2/3 на когорті пацієнтів педіатричного профілю було проведено початкову оцінку фармакокінетики препарату РІКСУБІС в усіх 23-х пацієнтів чоловічої статі в стані без кровотечі. Щоб знизити дискомфорт від частого відбору проб крові у кожного окремого пацієнта, їх було рандомізованим чином розподілено по двох групах з різною послідовністю відбору проб крові. Середня доза (± стандартне відхилення) та медіана дози препарату РІКСУБІС у повному масиві даних аналізу (n = 23) становили відповідно $75,50 \pm 3,016$ та $75,25$ МО/кг з діапазоном від 70,0 до 83,6 МО/кг. Фармакокінетичні параметри розраховувалися на основі показників вимірювання активності фактора ІХ у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після інфузії.

Нижче у таблиці наведені фармакокінетичні параметри для усіх пацієнтів (повний масив даних аналізу).

Параметр	Вік менше 6 років (N = 11)	Від 6 до менше 12 років (N = 12)	Усі разом (N = 23)
$AUC_{\text{нескінченність}}$ (МО • год./дл) ^a			
Середнє ± стандартне відхилення	$723,7 \pm 119,00$	$886,0 \pm 133,66$	$808,4 \pm 149,14$
Медіана (діапазон)	717,2 (488-947)	863,7 (730-1138)	802,9 (488-1138)
Період напіврозпаду (год.)			
Середнє ± стандартне відхилення	$27,67 \pm 2,66$	$23,15 \pm 1,58$	$25,31 \pm 3,13$
Медіана (діапазон)	27,28 (24,0-32,2)	22,65 (21,8-27,4)	24,48 (21,8-32,2)
Середній час утримання в організмі (год.)			
Середнє ± стандартне відхилення	$30,62 \pm 3,27$	$25,31 \pm 1,83$	$27,85 \pm 3,73$
Медіана (діапазон)	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
V_{ss} ^b (дл/кг)			
Середнє ± стандартне відхилення	$3,22 \pm 0,52$	$2,21 \pm 0,32$	$2,7 \pm 0,67$
Медіана (діапазон)	3,16 (2,65-4,42)	2,185 (1,70-2,70)	2,69 (1,70-4,42)
Кліренс (дл/кг • год.)			
Середнє ± стандартне відхилення	$0,1058 \pm 0,01650$	$0,0874 \pm 0,01213$	$0,0962 \pm 0,01689$
Медіана (діапазон)	0,1050 (0,081-0,144)	0,0863 (0,069-0,108)	0,0935 (0,069-0,144)



^a Площа під кривою "плазмова концентрація-час" з "0" годин до нескінченності.

^b Об'єм розподілу в стабільному стані.

Поетапний приріст відновлення рівня активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії визначали у всіх пацієнтів, залучених до участі у комбінованому дослідженні фази 2/3, при оцінці початкових фармакокінетичних параметрів (на 1-й день лікування), на день відвідування ними лікаря на 5, 13 та 26-й тиждні і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення активності протягом всього часу є стабільним по всіх вікових групах пацієнтів педіатричного профілю. Див. наведені нижче таблиці.

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у пацієнтів педіатричного профілю обох вікових груп:

Приріст відновлення активності через 30 хв. після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі разом (N = 22)	5-й тиждень Усі разом (N = 23)	13-й тиждень Усі разом (N = 21)	26-й тиждень Усі разом (N = 21)
(МО/дл:МО/кг) ^a	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Середнє ± стандартне відхилення	0,69	0,66	0,66	0,734
Медіана (діапазон)	(0,31-1,00)	(0,48-0,92)	(0,51-1,00)	(0,51-1,01)

^a Розраховано як показник $C_{30 \text{ хв.}}$ фактора ІХ перед початком лікування, поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30 \text{ хв.}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у пацієнтів педіатричного профілю віком молодше 6 років:

Приріст відновлення активності через 30 хв. після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі разом (N = 10)	5-й тиждень, Усі разом (N = 11)	13-й тиждень, Усі разом (N = 10)	26-й тиждень, Усі разом (N = 10)
(МО/дл:МО/кг) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Середнє ± стандартне відхилення	0,59	0,6	0,66	0,61
Медіана (діапазон)	(0,31-0,75)	(0,49-0,80)	(0,51-0,84)	(0,51-0,84)

^a Розраховано як показник $C_{30 \text{ хв.}}$ фактора ІХ перед початком лікування, поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30 \text{ хв.}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

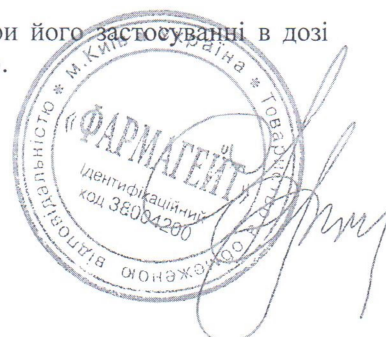
Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у пацієнтів педіатричного профілю віком від 6 років до менше 12 років:

Приріст відновлення активності через 30 хв. після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі разом (N = 12)	5-й тиждень, Усі разом (N = 12)	13-й тиждень, Усі разом (N = 11)	26-й тиждень, Усі разом (N = 11)
(МО/дл:МО/кг) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Середнє ± стандартне відхилення	0,71	0,70	0,70	0,78
Медіана (діапазон)	(0,51-1,00)	(0,48-0,92)	(0,54-1,00)	(0,56-1,01)

^a Розраховано як показник $C_{30 \text{ хв.}}$ фактора ІХ перед початком лікування, поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30 \text{ хв.}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

5.3. Результати доклінічних досліджень щодо безпеки.

Препарат РІКСУБІС не проявляв тромбогенних властивостей при його застосуванні в дозі 750 МО/кг в експерименті на моделі стазу у кроликів (за методом Wessler).



Препарат РІКСУБІС не спричиняв жодного шкідливого клінічного, респіраторного або серцево-судинного ефекту при його застосуванні у яванських макак в дозах до 450 МО/кг.

Дослідження щодо канцерогенності, порушення фертильності та впливу на ембріональний розвиток не проводилися.

Препарат РІКСУБІС добре переносився в ході дослідження його токсичності при одноразовому і багаторазовому застосуванні у мишей, шурів і яванських макак в дозах до 7500 МО/кг (одноразова доза) і 750 МО/кг (багаторазове застосування).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Допоміжні речовини.

Порошок

Сахароза
Манітол
Натрію хлорид
Кальцію хлорид
L-гістидин
Полісорбат 80

Розчинник

Стерилізована вода для ін'єкцій

6.2. Несумісність.

Внаслідок відсутності досліджень щодо сумісності, цей препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

При застосуванні цього лікарського засобу можна використовувати лише пластикові шприці з наконечником Люера. В результаті абсорбції фактора ІХ згортання крові людини на внутрішніх поверхнях деякого обладнання для інфузії дозування препарату може бути неправильним.

6.3. Термін придатності.

3 роки.

Була продемонстрована фізико-хімічна стабільність препарату в процесі його використання протягом періоду тривалістю 3 години при температурі не вище 30°C. Що стосується забезпечення мікробіологічної чистоти, то лікарський засіб слід використовувати негайно після його відновлення, якщо тільки спосіб відновлення не дозволяє запобігти ризику мікробного забруднення. Якщо препарат не використовується негайно після його відновлення, користувач відповідає за тривалість і умови його зберігання протягом використання. Не поміщати у холодильник.

6.4. Особливі заходи безпеки при зберіганні.

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

Інформацію про умови зберігання після відновлення лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5. Упаковка та її вміст, а також спеціальне обладнання для застосування лікарського засобу.

Одна упаковка містить 1 флакон (зі скла типу І) з порошком з пробкою (з бутылкаучуку) і з ковпачком з відривною накладкою, 1 флакон (зі скла типу І) з 5 мл розчинника із пробкою (з хлорбутылкаучуку) і з ковпачком з відривною накладкою та 1 безголковий пристрій для відновлення препарату (BAHJEST II).

Розмір упаковки: 1 комплект.

6.6. Особливі заходи безпеки при утилізації та інших операціях.



Препарат РІКСУБІС вводиться внутрішньовенним шляхом після відновлення порошку у розчиннику, що додається.

- Для приготування розчину препарату використовуйте лише той розчинник і той пристрій для відновлення препарату (ВАХЖЕСТ II), що містяться в упаковці.
- Для введення препарату необхідно застосувати шприц з наконечником Люера.
- Не використовуйте пристрій ВАХЖЕСТ II, якщо він пошкоджений, якщо пошкоджена його стерильна система захисту чи його упаковка або якщо є будь-які ознаки погіршення їх стану.

Відновлення

Застосовуйте асептичні методи.

1. Якщо лікарський засіб зберігається у холодильнику, дістаньте флакони з порошком РІКСУБІС і з розчинником з холодильнику і залиште їх нагрітися до кімнатної температури (від 15°C до 30°C).
2. Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
3. Зніміть кришки з флаконів з порошком і розчинником.
4. Протріть пробки тампонами із спиртом. Розташуйте флакони на рівній чистій поверхні.
5. Відкрийте упаковку з пристроєм ВАХЖЕСТ II шляхом зняття паперової плівки, не торкаючись внутрішньої поверхні пристрою (малюнок а). Не діставайте пристрій з упаковки.
6. Переверніть упаковку і насадіть на пробку флакона з розчинником прозорий пластиковий штифт. Візьміть упаковку за її краї і зніміть упаковку з пристроєм ВАХЖЕСТ II (малюнок б). Не знімайте з пристроєм ВАХЖЕСТ II ковпачок синього кольору.
7. Тепер, коли пристрій ВАХЖЕСТ II приєднаний до флакону з розчинником, переверніть систему таким чином, щоб флакон з розчинником опинився над пристроєм. Насадіть білий пластиковий штифт на пробку флакону з препаратом РІКСУБІС. Під вакуумом розчинник потрапить у флакон, що містить препарат РІКСУБІС (малюнок с).
8. Акуратно перемішайте до повного розчинення порошку. Препарат розчинюється швидко (протягом 2-х хвилин). Переконайтеся в тому, що РІКСУБІС повністю розчинився, позаяк в іншому випадку не весь відновлений препарат пройде крізь фільтр пристрою. Перед застосуванням відновлені лікарські засоби необхідно візуально обстежити для виявлення твердих частинок і обезбарвлення. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте розчини, що помутніли або містять осад.



Не охолоджуйте препарат після відновлення. Використайте його негайно після приготування.

Застосування

Застосовуйте асептичні методи.

1. Зніміть ковпачок синього кольору з пристроєм ВАХЖЕСТ II. **Подбайте про те, щоб не втягнути повітря у шприц.** Приєднайте шприц до пристрою ВАХЖЕСТ II (малюнок d).
2. Переверніть систему (флакон з відновленим розчином повинен бути зверху). Заповніть відновленим розчином шприц, повільно потягнувши поршень назад (малюнок e).
3. Від'єднайте шприц.

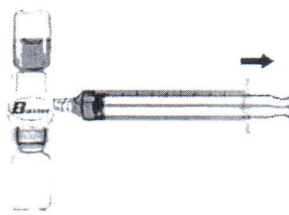


4. Приєднайте голку-метелик до шприца. Введіть розчин у вену. Розчин треба вводити повільно, зі швидкістю, що є комфортною для пацієнта, не більше 10 мл на хвилину.

Малюнок d



Малюнок e



Завжди, коли це можливо, будь ласка, при застосуванні препарату РІКСУБІС записуйте його назву і номер серії (наприклад, у своєму щоденнику) для того, щоб зберегти інформацію про використані Вами ліки і номери їх серій.

Будь-які залишки невикористаного лікарського засобу або його відходи слід утилізувати за місцевими правилами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienna, Austria)

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

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. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 19 грудня 2014 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

З детальною інформацією щодо цього лікарського засобу можна ознайомитися на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів за такою адресою: <http://www.ema.europa.eu>.



A. ВИРОБНИК БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ ТА ВИРОБНИК, ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ЗА ВИПУСК СЕРІЙ.

Назва та адреса виробника біологічно активної субстанції

Бакстер АГ
Уферштрассе 15
А-2304 Орт-ан-дер-Донау
Австрія
(Baxter AG, Uferstraße 15, A-2304 Orth an der Donau, Austria)

Назва та адреса виробників, які відповідають за випуск серій

Баксалта Бельджіум Меньюфекчуринг СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxalta Belgium Manufacturing SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

Бакстер СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxter SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

На надрукованій листівці-інформації про лікарський засіб повинна бути зазначена назва й адреса виробника, який відповідає за випуск відповідної серії.

B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ.

Лікарський засіб, що відпускається виключно за рецептом (див. Додаток І "Коротка характеристика лікарського засобу", розділ 4.2).

C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ ЗГІДНО З РЕЄСТРАЦІЙНИМ ПОСВІДЧЕННЯМ.

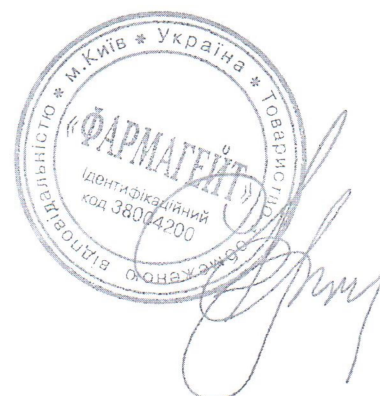
• **Періодично оновлювані звіти з безпеки**

Вимоги щодо подання періодично оновлюваних звітів з безпеки для цього лікарського засобу викладені у переліку дат першої реєстрації препаратів у ЄС (англ. "Union reference dates", скор. "EURD list") згідно зі Статтею 107с(7) Директиви 2001/83/ЄС та у будь-якій наступній оновленій інформації, розміщеній на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів.

D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ У КОНТЕКСТІ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

• **План управління ризиком (ПУР)**

Власник реєстраційного посвідчення здійснюватиме необхідні заходи і процедури з фармаконагляду, що описані у затвердженому ПУР, наведеному у Модулі 1.8.2 Реєстраційного посвідчення та у будь-яких наступних затверджених оновлених версіях ПУР.



Оновлений ПУР необхідно подавати:

- на запит Європейського агентства з лікарських засобів;
- завжди при зміні системи управління ризиком, особливо внаслідок отримання нової інформації, яка може спричинити суттєву зміну співвідношення між користю та ризиком, або в результаті досягнення важливих вирішальних етапів (з фармаконагляду або мінімізації ризику).



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ**ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

РІКСУБІС 250 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
 Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX)

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Один флакон містить 250 МО нонаког гамма, приблизно 50 МО/мл після відновлення у 5 мл розчинника.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжна речовина відомої дії: натрій (з натрію хлориду).
 Допоміжні речовини: сахароза, кальцію хлорид, гістидин, манітол, полісорбат 80.

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Вміст упаковки: 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником, 1 пристрій ВАРЖЕСТ II

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
 Для внутрішньовенного введення, тільки для одноразового використання.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для них місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

EXP (придатний до):

Використати негайно після приготування розчину.



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/14/970/001

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ**15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ****16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

РІКСУБІС 250

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: 2D-ШТРИХ-КОД

Додано 2D-штрих-код, що містить унікальний ідентифікатор.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: ЗВИЧАЙНИЙ ЧИТАБЕЛЬНИЙ ТЕКСТ

PC:
SN:
NN:



**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ**

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З ПОРОШКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

РІКСУБІС 250 МО порошок для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для одноразової ін'єкції.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

250 МО

6. ІНШЕ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З РОЗЧИННИКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Стерилізована вода для ін'єкцій

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

5 мл

6. ІНШЕ



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ**ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

РІКСУБІС 500 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини ІХ)

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Один флакон містить 500 МО нонаког гамма, приблизно 100 МО/мл після відновлення у 5 мл розчинника.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжна речовина відомої дії: натрій (з натрію хлориду).
Допоміжні речовини: сахароза, кальцію хлорид, гістидин, манітол, полісорбат 80.

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Вміст упаковки: 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником, 1 пристрій ВАХЖЕСТ II

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для внутрішньовенного введення, тільки для одноразового використання.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для них місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

EXP (придатний до):

Використати негайно після приготування розчину.



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/14/970/002

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ**15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ****16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

РІКСУБІС 500

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: 2D-ШТРИХ-КОД

Додано 2D-штрих-код, що містить унікальний ідентифікатор.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: ЗВИЧАЙНИЙ ЧИТАБЕЛЬНИЙ ТЕКСТ

PC:
SN:
NN:



**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ**

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З ПОРОШКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

РІКСУБІС 500 МО порошок для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для одноразової ін'єкції.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

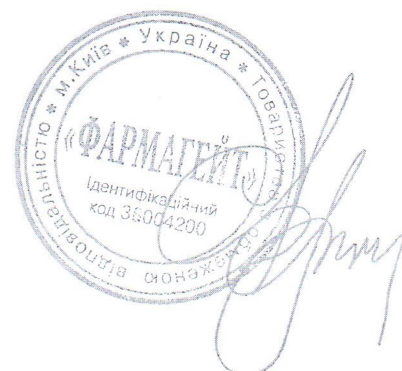
4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

500 МО

6. ІНШЕ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З РОЗЧИННИКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Стерилізована вода для ін'єкцій

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

5 мл

6. ІНШЕ



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ**ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

РІКСУБІС 1000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX)

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Один флакон містить 1000 МО нонаког гамма, приблизно 200 МО/мл після відновлення у 5 мл розчинника.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжна речовина відомої дії: натрій (з натрію хлориду).
Допоміжні речовини: сахароза, кальцію хлорид, гістидин, манітол, полісорбат 80.

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Вміст упаковки: 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником, 1 пристрій ВАХЛЕСТ II

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для внутрішньовенного введення, тільки для одноразового використання.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для них місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

ЕХР (придатний до):

Використати негайно після приготування розчину.



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/14/970/003

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ**15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ****16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

РІКСУБІС 1000

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: 2D-ШТРИХ-КОД

Додано 2D-штрих-код, що містить унікальний ідентифікатор.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: ЗВИЧАЙНИЙ ЧИТАБЕЛЬНИЙ ТЕКСТ

PC:

SN:

NN:



**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ**

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З ПОРОШКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

РІКСУБІС 1000 МО порошок для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для одноразової ін'єкції.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

1000 МО

6. ІНШЕ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З РОЗЧИННИКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Стерилізована вода для ін'єкцій

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

5 мл

6. ІНШЕ



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ**ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

РІКСУБІС 2000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX)

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Один флакон містить 2000 МО нонаког гамма, приблизно 400 МО/мл після відновлення у 5 мл розчинника.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжна речовина відомої дії: натрій (з натрію хлориду).
Допоміжні речовини: сахароза, кальцію хлорид, гістидин, манітол, полісорбат 80.

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Вміст упаковки: 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником, 1 пристрій ВАХЛЕСТ II

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для внутрішньовенного введення, тільки для одноразового використання.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для них місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

EXP (придатний до):

Використати негайно після приготування розчину.



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/14/970/004

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ**15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ****16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

РІКСУБІС 2000

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: 2D-ШТРИХ-КОД

Додано 2D-штрих-код, що містить унікальний ідентифікатор.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: ЗВИЧАЙНИЙ ЧИТАБЕЛЬНИЙ ТЕКСТ

PC:
SN:
NN:



**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ**

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З ПОРОШКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

РІКСУБІС 2000 МО порошок для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для одноразової ін'єкції.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

2000 МО

6. ІНШЕ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З РОЗЧИННИКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Стерилізована вода для ін'єкцій

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

5 мл

6. ІНШЕ



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ**ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

РІКСУБІС 3000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX)

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Один флакон містить 3000 МО нонаког гамма, приблизно 600 МО/мл після відновлення у 5 мл розчинника.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжна речовина відомої дії: натрій (з натрію хлориду).

Допоміжні речовини: сахароза, кальцію хлорид, гістидин, манітол, полісорбат 80.

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Вміст упаковки: 1 флакон з порошком, 1 флакон з розчинником, 1 пристрій ВАХЛЕСТ П

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.

Для внутрішньовенного введення, тільки для одноразового використання.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для них місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ**

EXP (придатний до):

Використати негайно після приготування розчину.



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 30°C.
Не заморожувати.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/14/970/005

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ**15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ****16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

РІКСУБІС 3000

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: 2D-ШТРИХ-КОД

Додано 2D-штрих-код, що містить унікальний ідентифікатор.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР: ЗВИЧАЙНИЙ ЧИТАБЕЛЬНИЙ ТЕКСТ

PC:
SN:
NN:



**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ****ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З ПОРОШКОМ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ**

РІКСУБІС 3000 МО порошок для розчину для ін'єкцій
Нонаког гамма
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
Для одноразової ін'єкції.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

3000 МО

6. ІНШЕ

МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ОДИНИЦЯХ
ПЕРВИННОЇ УПАКОВКИ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ З РОЗЧИННИКОМ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Стерилізована вода для ін'єкцій

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

5 мл

6. ІНШЕ



Листівка-вкладиш: інформація для користувача

РІКСУБІС 250 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 500 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 1000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 2000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій
РІКСУБІС 3000 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX)

▼ Цей лікарський засіб знаходиться під подальшим контролем. Це дозволить швидко виявити нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, якщо повідомлятимете про будь-які побічні ефекти, що виникатимуть у Вас. Щоб дізнатися про те, яким чином повідомляти про побічні ефекти, див. кінець розділу 4.

Перед тим, як розпочати прийом цього лікарського засобу, уважно прочитайте повністю цю листівку-вкладиш, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Збережіть цю листівку-вкладиш. Вам може знадобитися знову її перечитати.
- Якщо у Вас є будь-які додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб був призначений лікарем лише персонально Вам. Не передавайте його іншим людям. Він може зашкодити їм, навіть якщо ознаки захворювання у вас однакові.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується й будь-яких інших можливих побічних ефектів, що не увійшли до переліку в цій листівці-вкладиші. Див. розділ 4.

Про що йдеться у цій листівці-вкладиші

1. Що таке РІКСУБІС і для чого він застосовується.
2. Що Вам потрібно знати перед тим, як приймати РІКСУБІС.
3. Як приймати РІКСУБІС.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати РІКСУБІС.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке РІКСУБІС і для чого він застосовується.

РІКСУБІС містить активну речовину наонаког гамма і є лікарським засобом на основі фактора згортання крові IX. Фактор IX є звичайним компонентом крові людини, що необхідний для ефективного згортання крові. РІКСУБІС застосовується для лікування пацієнтів з гемофілією В (хвороба Кристмаса, вроджене порушення згортання крові, спричинене дефіцитом фактора IX). Механізм його дії полягає у поповненні вмісту дефіцитного фактора IX, відновлюючи здатність крові до згортання.

РІКСУБІС застосовується для лікування і профілактики кровотечі у пацієнтів усіх вікових категорій з гемофілією В.

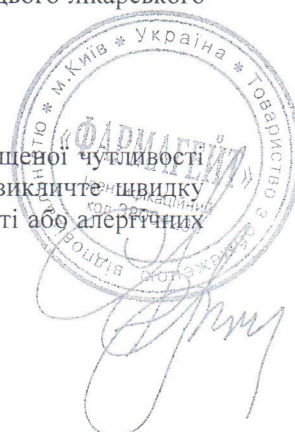
2. Що Вам потрібно знати перед тим, як застосовувати РІКСУБІС.

Не застосовуйте РІКСУБІС:

- якщо у Вас є алергія на наонаког гамма або на будь-які інші інгредієнти цього лікарського засобу (що перелічені в розділі 6);
- якщо у Вас є алергія на білки хом'яка.

Застереження і заходи безпеки

При застосуванні препарату РІКСУБІС можливо виникнення реакцій підвищеної чутливості алергічного типу. негайно припиніть інфузію і зверніться до свого лікаря або викличте швидку медичну допомогу, якщо у Вас виникли перші ознаки реакцій підвищеної чутливості або алергічних



реакцій, таких як кропив'янка, свербіж, стиснення у грудях, дихання з присвистом, знижений артеріальний тиск або анафілаксія (тяжкі форми алергічної реакції можуть спричиняти труднощі ковтання та/або дихання, почервоніння або набряк обличчя та/або рук). Можливо, треба буде, щоб Ваш лікар швидко надав Вам належну допомогу, щоб позбавити Вас цих реакцій. Можливо, Ваш лікар зробить Вам також аналіз крові на наявність нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) проти цього лікарського засобу, оскільки разом з алергією можуть утворюватися і такі інгібітори. Пацієнти, у яких виявляються інгібітори фактора IX, можуть мати підвищений ризик виникнення анафілаксії при подальшому лікуванні із застосуванням фактора IX.

Негайно зверніться до свого лікаря, якщо кровотеча все ж не зупиняється або якщо для того, щоб контролювати у себе кровотечу, Ви змушені збільшити кількість застосованого препарату РІКСУБІС. Ваш лікар зробить Вам аналіз крові, щоб перевірити, чи не утворилися у Вас в організмі нейтралізуючі антитіла (інгібітори) проти препарату РІКСУБІС. Ризик утворення інгібіторів є найвищим у пацієнтів, які раніше не проходили лікування шляхом замісної терапії із застосуванням фактора IX, або на ранніх етапах лікування, тобто у маленьких дітей.

Синтез фактора IX в організмі регулюється геном фактора IX. У пацієнтів з особливими мутаціями гену фактора IX, такими як важлива делеція гена, більш ймовірно будуть присутні інгібітори фактора IX та алергічна реакція на ранніх етапах при застосуванні будь-якого концентрату фактора IX. Тому, якщо у Вас є така мутація, Ваш лікар буде більш ретельно контролювати Ваш стан на предмет наявності ознак алергічної реакції.

Якщо у Вас є захворювання печінки або серця або якщо Ви щойно пройшли серйозну хірургічну операцію, будь ласка, повідомте про це свого лікаря, позаяк у такому випадку існує підвищений ризик виникнення ускладнень з утворенням тромбів (коагуляцією).

Повідомлялося про ниркові розлади (нефротичний синдром), що супроводжували застосування високих доз фактора IX у пацієнтів з гемофілією В, в крові яких виявляються інгібітори фактора IX, та з алергічними реакціями в анамнезі.

Завжди, коли це можливо, будь ласка, при застосуванні препарату РІКСУБІС записуйте його назву і номер серії (наприклад у своєму щоденнику) для того, щоб зберегти інформацію про використані Вами ліки і номери їх серій.

Інші лікарські засоби і РІКСУБІС

Повідомте свого лікаря, якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали, або, можливо, збираєтесь приймати будь-які інші ліки. Про взаємодію препарату РІКСУБІС з іншими лікарськими засоби не відомо.

Вагітність, годування груддю і фертильність

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте завагітніти, зверніться за порадою до свого лікаря перед тим, як приймати цей лікарський засіб. Гемофілія В у жінок трапляється дуже рідко.

Керування автотранспортом або робота з іншими механізмами.

РІКСУБІС не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

РІКСУБІС містить натрій

Цей лікарський засіб містить 19 мг натрію в одному флаконі. Це треба враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію.

3. Як застосовувати РІКСУБІС.

Лікування препаратом РІКСУБІС повинно здійснюватися лікарем з досвідом лікування пацієнтів з гемофілією В.

Завжди застосовуйте цей лікарський засіб чітко у відповідності з рекомендаціями Вашого лікаря. Зверніться до свого лікаря, якщо Ви в чомусь не впевнені.

Ваш лікар прийматиме рішення щодо дози, яку Ви отримуватимете. Ця доза і тривалість лікування залежатимуть від тяжкості дефіциту фактора IX, від місця розташування і ступеня тяжкості кровотечі, а також від Вашого клінічного стану, віку та швидкості використання Вашим організмом отриманого фактора IX, що підлягає періодичній перевірці.



РІКСУБІС вводиться шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії після відновлення лікарем або медсестрою порошку препарату шляхом його розчинення у наявному в упаковці розчиннику. Ви (або хтось інший) також можете вводити РІКСУБІС шляхом ін'єкції, але лише після того, як Вас навчать це правильно робити.

Відновлення і застосування

- Для відновлення препарату використовуйте лише той розчинник і той пристрій для відновлення (ВАХЖЕСТ II), що надаються в упаковці.
- Для введення препарату необхідно застосувати шприц з наконечником Люера.
- Не використовуйте пристрій ВАХЖЕСТ II, якщо він пошкоджений, якщо пошкоджена його стерильна система захисту чи його упаковка або якщо є будь-які ознаки погіршення їх стану.

Відновлення

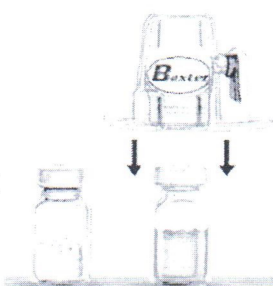
Використовуйте асептичні методи.

1. Якщо лікарський засіб зберігається у холодильнику, дістаньте флакони з порошком РІКСУБІС і з розчинником з холодильнику і залиште їх нагрітися до кімнатної температури (від 15°C до 30°C).
2. Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
3. Зніміть кришки з флаконів з порошком і розчинником.
4. Протріть пробки тампонами зі спиртом. Розташуйте флакони на рівній чистій поверхні.
5. Відкрийте упаковку з пристроєм ВАХЖЕСТ II шляхом зняття паперової плівки, не торкаючись внутрішньої поверхні пристрою (малюнок а). Не діставайте пристрій з упаковки.
6. Переверніть упаковку і насадіть на пробку флакона прозорий пластиковий штифт. Візьміть упаковку за її краї і зніміть упаковку з пристроєм ВАХЖЕСТ II (малюнок б). Не знімайте з пристроєм ВАХЖЕСТ II ковпачок синього кольору.
7. Тепер, коли пристрій ВАХЖЕСТ II приєднаний до флакону з розчинником, переверніть систему таким чином, щоб флакон з розчинником опинився над пристроєм. Насадіть білий пластиковий штифт на пробку флакону з препаратом РІКСУБІС. Під вакуумом розчинник потрапить у флакон, що містить препарат РІКСУБІС (малюнок с).
8. Акуратно перемішайте до повного розчинення порошку. Препарат розчинюється швидко (протягом 2-х хвилин). Переконайтеся в тому, що РІКСУБІС повністю розчинився, позаяк в іншому випадку не весь відновлений препарат пройде крізь фільтр пристрою. Перед застосуванням відновлені лікарські засоби необхідно візуально обстежити для виявлення твердих частинок і обезбарвлення. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте розчин, що помутнів або містить осад.

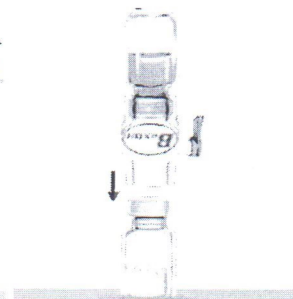
Малюнок а



Малюнок б



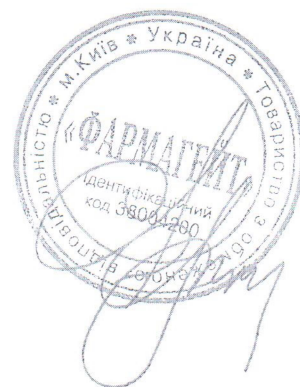
Малюнок с



Не охолоджуйте препарат після відновлення.
Використайте його негайно після приготування.

Застосування

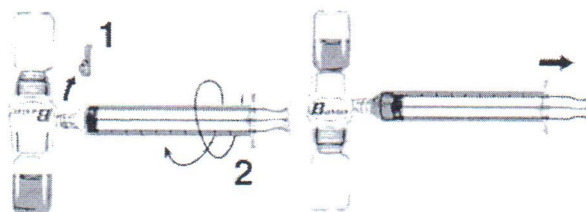
Використовуйте асептичні методи.



1. Зніміть ковпачок синього кольору з пристрою ВАХЖЕСТ II. **Подбайте про те, щоб не втягнути повітря у шприц.** Приєднайте шприц до пристрою ВАХЖЕСТ II (малюнок d).
2. Переверніть систему (флакон з відновленим розчином повинен бути зверху). Заповніть відновленим розчином шприц, повільно потягнувши поршень назад (малюнок e).
3. Від'єднайте шприц від флаконів.
4. Приєднайте голку-метелик до шприца. Введіть розчин у вену. Розчин треба вводити повільно, на швидкості, що є комфортною для пацієнта, не швидше 10 мл на хвилину.

Малюнок d

Малюнок e



Завжди, коли це можливо, будь ласка, при застосуванні препарату РІКСУБІС записуйте його назву і номер серії (наприклад у своєму щоденнику) для того, щоб зберегти інформацію про використані Вами ліки і номери їх серій.

Будь-які залишки невикористаного лікарського засобу або його відходи слід утилізувати за місцевими правилами.

Якщо Ви застосуєте РІКСУБІС у більшій кількості, ніж потрібно

Завжди застосовуйте цей лікарський засіб чітко у відповідності з рекомендаціями Вашого лікаря. Зверніться до свого лікаря, якщо Ви в чомусь не впевнені. Якщо Ви ввели більшу кількість препарату, ніж було рекомендовано, якомога швидше зверніться до свого лікаря.

Якщо Ви забули ввести РІКСУБІС

Не вводьте подвійну дозу, щоб покрити ту кількість, яку Ви забули ввести. Зробіть наступну ін'єкцію, як було заплановано, і продовжуйте дотримуватися рекомендацій свого лікаря.

Якщо Ви припиняєте застосовувати РІКСУБІС

Не припиняйте застосовувати РІКСУБІС без консультації зі своїм лікарем.

Якщо у Вас є додаткові запитання стосовно застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Подібно усім лікам, цей препарат може спричиняти виникнення побічних ефектів, хоча й не у кожного пацієнта.

При застосуванні препарату РІКСУБІС можливо виникнення реакцій підвищеної чутливості алергічного типу. Перелік таких реакцій може включати відчуття печіння і дертя в місці інфузії, озноб, прилив крові до обличчя, летаргію, стан занепокоєння, дзвін у вухах, кропив'янку, свербіж і висипання, зниження артеріального тиску, прискорене серцебиття, стиснення у грудях, дихання з присвистом, набряк у горлі, анафілаксію (серйозна алергічна реакція), головний біль, нудоту і блювання. Будь ласка, негайно зверніться до свого лікаря, якщо у Вас з'явилися такі симптоми. Можливо, треба буде, щоб Ваш лікар швидко надав Вам допомогу, щоб позбавити Вас цих реакцій (див. розділ 2 щодо застережень та запобіжних заходів).

Нижче наведені побічні ефекти, що були зареєстровані при застосуванні препарату РІКСУБІС.

Часті побічні ефекти (можуть траплятися у 1 з 10 пацієнтів):

- порушення смаку;
- біль у кінцівках.



Побічні ефекти невідомої частоти (на основі наявних даних частоту оцінити неможливо):

- алергічні реакції (підвищена чутливість).

Проблеми з причини надмірного згортання крові (тромбоемболічні епізоди) при застосуванні цього препарату не спостерігалися, проте вони можуть виникати при застосуванні будь-яких лікарських засобів на основі фактора IX. Вони можуть включати серцевий напад, тромби у венах або тромби у легенях.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується і будь-яких можливих побічних ефектів, що не зазначені у цій листівці. Ви можете також повідомити про побічні ефекти безпосереднім чином через національну систему повідомлення, зазначену у Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете сприяти наданню більш повної інформації щодо безпеки цього лікарського засобу.

5. Як зберігати РІКСУБІС.

Зберігайте цей лікарський засіб поза полем зору дітей та у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, що зазначений на зовнішній коробці та етикетці флакону після слів "EXP (придатний до)". Дата терміну придатності є останнім днем зазначеного місяця.

Зберігайте при температурі нижче 30°C.
Не заморозуйте.

Відновлений розчин використовуйте негайно після його приготування.

Не використовуйте РІКСУБІС, якщо розчин не є прозорим і безбарвним.

Не викидайте жодні ліки у каналізацію або з побутовим сміттям. Запитайте у свого фармацевта, як позбутися ліків, якими Ви більше не користуєтесь. Вжиття таких заходів дозволить захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація.

Що містить РІКСУБІС

- Діючою речовиною є нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові людини IX). В одному флаконі з порошком міститься номінальна кількість 250, 500, 1000, 2000 або 3000 МО, що відповідає концентрації 50, 100, 200, 400 або 600 МО/мл після відновлення препарату у 5 мл розчинника.
- Іншими інгредієнтами порошку є сахароза, манітол, натрію хлорид, кальцію хлорид, L-гістидин, полісорбат 80.

Флакон з розчинником: 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій.

Як виглядає РІКСУБІС та вміст упаковки

РІКСУБІС постачається у вигляді порошку разом з розчинником для приготування розчину для ін'єкцій.

Вміст упаковки є таким:

- один скляний флакон з 250, 500, 1000, 2000 або 3000 МО порошку РІКСУБІС, з каучуковою пробкою;
- один скляний флакон з 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій, з каучуковою пробкою.



– один пристрій BAXJECT II (безголковий пристрій для відновлення препарату).

Власник реєстраційного посвідчення

Баксалта Інновейшнз ГмбХ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень
Австрія
(Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienna, Austria)

Тел.: +44(0)1256 894 959
Ел. пошта: medinfoEMEA@shire.com

Виробник

Баксалта Бельджіум Меньюфекчуринг СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxalta Belgium Manufacturing SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

Бакстер СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxter SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

Востаннє ця листівка була переглянута: місяць/рік (ММ/YYYY).

З детальною інформацією стосовно цього препарату можна ознайомитися на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів за такою адресою: <http://www.ema.europa.eu/>.

Наведена нижче інформація призначена лише для спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Контроль в ході лікування

В ході лікування рекомендується забезпечувати належне визначення рівнів фактора ІХ в якості орієнтира при призначенні дози для застосування і частоти повторної інфузії. Реакція на фактор ІХ у кожного окремого пацієнта може бути різною, із різними показниками періоду напіврозпаду і ступеня відновлення. Пацієнтам з низькою або надмірною масою тіла може знадобитися корекція дози, розрахованої на основі маси тіла. У випадку серйозних хірургічних втручань вкрай необхідно забезпечувати точний контроль замісної терапії шляхом проведення аналізу факторів згортання крові (активність фактора ІХ у плазмі крові).

Для того, щоб забезпечити досягнення бажаного рівня активності фактора ІХ у плазмі крові, рекомендується проводити його ретельний контроль за допомогою відповідного методу визначення активності фактора ІХ та, якщо необхідно, здійснювати належну корекцію дози і частоти повторної інфузії. При застосуванні одностадійного методу аналізу факторів згортання крові *in vitro* за показниками тромбoplastинового часу (АЧТЧ) для визначення активності фактора ІХ у пробах крові пацієнтів результати щодо активності фактора ІХ можуть суттєво залежати як від різновиду АЧТЧ-реагенту, так і від стандарту порівняння, використаних для проведення аналізу. Це є важливим особливо при зміні лабораторії та/або реагентів, що використовуються для аналізу.

Дози

Доза і тривалість курсу замісної терапії залежать від ступеня тяжкості дефіциту фактора ІХ, від



місця розташування і ступеня серйозності кровотечі, а також від клінічного стану, віку і фармакокінетичних параметрів фактора IX у пацієнта, таких як величина поетапного приросту відновлення рівня активності фактора IX та періоду напіврозпаду.

Застосована кількість одиниць фактора IX виражена у міжнародних одиницях (МО), що стосуються наразі діючого стандарту ВООЗ для лікарських засобів на основі фактора IX. Активність фактора IX у плазмі крові виражається або у процентах (відносно нормального показника для плазми крові людини), або у міжнародних одиницях (відносно Міжнародного стандарту для фактора IX у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора IX дорівнює показнику активності фактора IX в 1 мл нормальної плазми крові людини.

Лікування при необхідності

Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком 12 років і старше здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці (МО) фактора IX на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора IX у плазмі крові на 0,9 МО/дл (діапазон: від 0,5 до 1,4 МО/дл) або на 0,9% нормальної активності (більш детальну інформацію див. у розділі 5.2).

Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

Пацієнти віком 12 років і старше:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x зворотна величина показника зареєстрованого відновлення рівня активності фактора IX (дл/кг)

Для поетапного приросту відновлення рівня активності на 0,9 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x 1,1 дл/кг

Величина дози і частота запланованого застосування завжди повинні бути спрямованими на забезпечення клінічної ефективності у кожного конкретного пацієнта.

У випадку наявності наведених нижче геморагічних явищ показники активності фактора IX не повинні бути нижче зазначеного рівня активності у плазмі крові (у % від норми або МО/дл) протягом відповідного періоду часу. Наведену нижче таблицю можна використовувати для визначення дози при епізодах кровотечі та при хірургічному втручанні:

Ступінь тяжкості кровотечі/ Тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора IX, % або МО/дл	Частота застосування, години/ Тривалість лікування, дні
Кровотеча Ранній гемартроз, крововиливи у м'язи або у порожнину рота	20-40	Повторюйте кожні 24 години. Принаймні 1 день, до припинення кровотечі, про що засвідчить відсутність болю, або до загоєння рани.
Більш виразний гемартроз, крововиливи у м'язи або гематома	30-60	Повторюйте інфузію кожні 24 години протягом 3-4 днів або довше, до зникнення болю і усунення сильного функціонального порушення.
Загрозливі для життя кровотечі	60-100	Повторюйте інфузію кожні 8-24 години до зникнення загрози.



<u>Хірургічні операції</u> Незначні хірургічні операції, включаючи видалення зубів	30-60	Кожні 24 години, принаймні 1 день, до загоєння рани.
<u>Серйозні хірургічні операції</u>	80-100 (перед операцією та після неї)	Повторюйте інфузію кожні 8-24 години до належного загоєння рани, після чого проводьте лікування принаймні ще 7 днів для утримання показника активності фактора IX на рівні від 30% до 60% (МО/дл).

Ретельний контроль перебігу замісної терапії є особливо важливим у випадках серйозного хірургічного втручання або загрозливої для життя кровотечі.

Профілактика

Для тривалої профілактики кровотечі у пацієнтів віком 12 років і старше з тяжкою формою гемофілії В, як правило, застосовуються дози від 40 до 60 МО фактора IX на 1 кг маси тіла з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші дози препарату.

Безперервна інфузія

Не вводити препарат РІКСУБІС шляхом безперервної інфузії.

Пацієнти педіатричного профілю

Лікування при необхідності.

Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком молодше 12 років здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці (МО) фактора IX на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора IX у плазмі крові на 0,7 МО/дл (діапазон: від 0,31 до 1,0 МО/дл) або на 0,7% нормальної активності (більш детальну інформацію див. у розділі 5.2).

Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

Пацієнти віком молодше 12 років:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x зворотна величина показника зареєстрованого відновлення рівня активності (дл/кг)

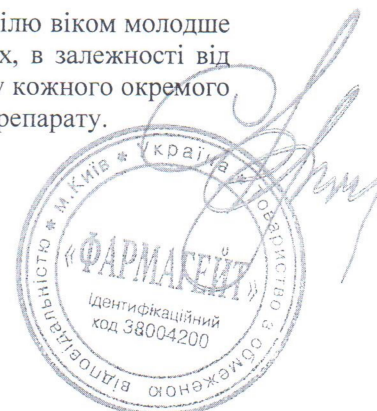
Для поетапного приросту відновлення рівня активності на 0,7 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажаний приріст рівня фактора IX (% або МО/дл) x 1,4 дл/кг

Для визначення дози при епізодах кровотечі та хірургічному втручанні можна використати ту ж саму таблицю, що й для дорослих (див. вище).

Профілактика.

Діапазон рекомендованих доз при лікуванні пацієнтів педіатричного профілю віком молодше 12 років становить від 40 до 80 МО/кг з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші дози препарату.



RIXUBIS 250 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 500 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 1000 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 2000 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 3000 IU powder and solvent for solution for injection

Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What RIXUBIS is and what it is used for
2. What you need to know before you use RIXUBIS
3. How to use RIXUBIS
4. Possible side effects
5. How to store RIXUBIS
6. Contents of the pack and other information

1. What RIXUBIS is and what it is used for

RIXUBIS contains the active substance nonacog gamma and is a coagulation factor IX product. Factor IX is a normal constituent of human blood necessary for effective blood clotting. RIXUBIS is used in patients with haemophilia B (Christmas disease, an inherited bleeding disorder caused by lack of factor IX). It works by replacing the missing factor IX to enable the patient's blood to clot.

RIXUBIS is used for the treatment and prevention of bleeding in patients with haemophilia B of all age groups.

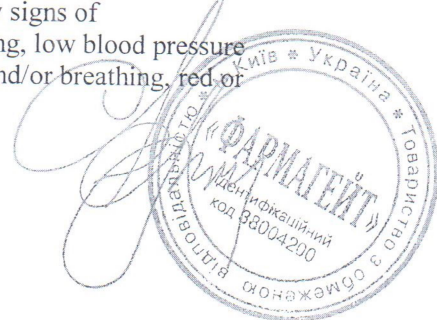
2. What you need to know before you use RIXUBIS

Do not use RIXUBIS

- if you are allergic to nonacog gamma or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to hamster proteins

Warnings and precautions

Allergic-type hypersensitivity reactions are possible with RIXUBIS. Stop your infusion and contact your doctor immediately or seek emergency medical care if you experience early signs of hypersensitivity/allergic reactions like hives, rash, tightness of the chest, wheezing, low blood pressure or anaphylaxis (severe allergic reaction that can cause difficulty in swallowing and/or breathing, red or



swollen face and/or hands). Your doctor may need to treat you promptly for these reactions. Your doctor may also do a blood test to check if you have developed activity-neutralising antibodies (inhibitors) against your medicine, as inhibitors may develop together with allergies. Patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis during future treatment with factor IX.

Talk to your doctor immediately if your bleeding does not stop as expected or if you experience a significant increase in your usage of RIXUBIS in order to control a bleed. Your doctor will do a blood test to check if you have developed activity-neutralising antibodies (inhibitors) against RIXUBIS. The risk for developing inhibitors is highest in patients who have not been treated with a factor IX replacement medicine before or in the early phases of treatment, i.e. for small children.

The production of factor IX in the body is controlled by the factor IX gene. Patients who have specific mutations of their factor IX gene such as major deletion may be more likely to have factor IX inhibitors and an allergic reaction in the early period with any factor IX concentrate. Therefore if you are known to have such a mutation, your doctor will monitor you more closely for signs of an allergic reaction.

If you suffer from liver or cardiac disease or if you have recently had major surgery, please inform your doctor, as there is an increased risk for blood clotting (coagulation) complications.

Kidney disorders (nephrotic syndrome) have been reported following high doses of Factor IX in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reactions.

Whenever possible, please record the name of the product and the batch number every time you use RIXUBIS (e.g. in your diary) to keep track of the products and product batches you have used.

Other medicines and RIXUBIS

Tell your doctor if you are using or have recently used or might use any other medicines. No interactions of RIXUBIS with other medicines are known.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine. Haemophilia B very rarely occurs in women.

Driving and using machines

RIXUBIS has no influence on the ability to drive and use machines.

RIXUBIS contains sodium

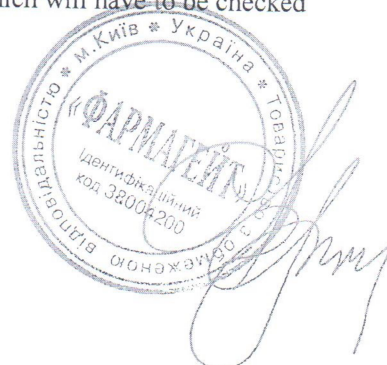
This medicinal product contains 19 mg sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use RIXUBIS

Treatment with RIXUBIS will be started by a doctor who is experienced in the care of patients with haemophilia B.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Your doctor will decide the dose of RIXUBIS you will receive. This dose and duration will depend on the severity of your factor IX deficiency, on the location and extent of the bleeding and on your clinical condition, age and how quickly your body uses up factor IX which will have to be checked regularly.



RIXUBIS is administered by intravenous infusion (IV) after reconstitution of the powder with the provided solvent by your doctor or nurse. You or somebody else might also administer RIXUBIS as an injection but only after receiving adequate training.

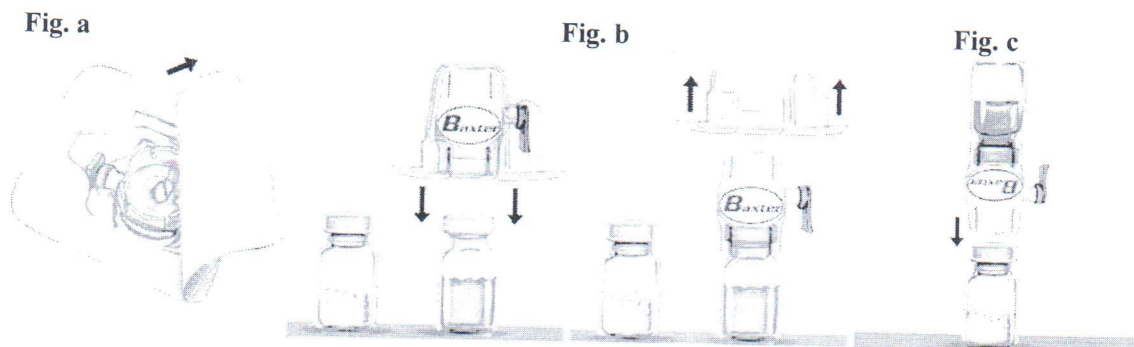
Reconstitution and administration

- For reconstitution use only the solvent and the reconstitution device (BAXJECT II) provided in the pack.
- For administration the use of a luer-lock syringe is required.
- Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.

Reconstitution

Use Aseptic Technique

1. If the product is stored in a refrigerator, take both the RIXUBIS powder and solvent vials from the refrigerator and let them reach room temperature (between 15°C and 30°C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Remove caps from powder and solvent vials.
4. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat clean surface.
5. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package.
6. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from the BAXJECT II device.
7. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the RIXUBIS stopper. The vacuum will draw the solvent into the RIXUBIS vial (Fig. c).
8. Swirl gently until all material is dissolved. The product dissolves rapidly (within 2 minutes). Be sure that RIXUBIS is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. Reconstituted medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solution that are cloudy or have deposits.

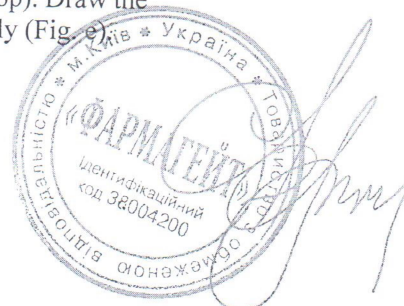


Do not refrigerate the preparation after reconstitution.
Use immediately.

Administration

Use Aseptic Technique

1. Remove the blue cap from BAXJECT II. **Do not draw air into the syringe.** Connect the syringe to BAXJECT II (Fig. d).
2. Invert the system (the vial with the reconstituted solution has to be on top). Draw the reconstituted solution into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. e).
3. Disconnect the syringe.



4. Attach a butterfly needle to the syringe. Inject intravenously. The solution should be administered slowly, at a rate as determined by the patient's comfort level, not to exceed 10 ml per minute.

Fig. d

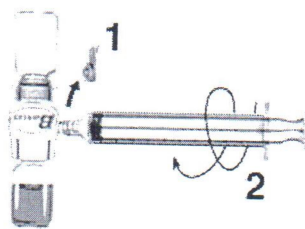
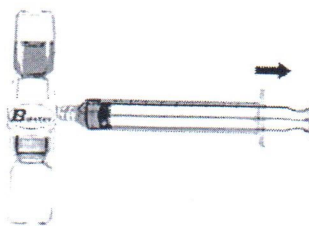


Fig. e



Whenever possible, please record the name of the product and the batch number every time you use RIXUBIS (e.g. in your diary) to keep track of the products and product batches you have used.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

If you use more RIXUBIS than you should

Always use RIXUBIS exactly as your doctor has told you. If you are not sure check with your doctor. If you injected more RIXUBIS than recommended, tell your doctor as soon as possible.

If you forget to use RIXUBIS

Do not inject a double dose to make up for a forgotten dose. Proceed with the next injection as scheduled and continue as advised by your doctor.

If you stop using RIXUBIS

Do not stop using RIXUBIS without consulting your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Allergic-type hypersensitivity reactions are possible with RIXUBIS. Such reactions may include burning sensations and stinging at the infusion site, chills, flushing, lethargy, restlessness, tingling, hives, itching and rash, low blood pressure, fast heart rate, tightness of the chest, wheezing, swelling of the throat, anaphylaxis (severe allergic reaction), headache, nausea and vomiting. Please, contact your doctor immediately if you experience such signs. Your doctor may need to treat you promptly for these reactions (see section 2 'Warnings and precautions').

The following side effects have been observed with RIXUBIS:

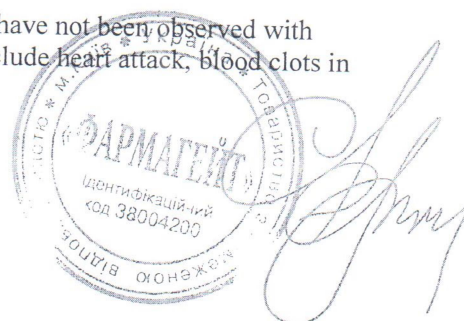
Common side effects (may affect up to 1 in 10 patients)

- altered taste
- pain in limbs.

Side effects with unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data)

- allergic reactions (hypersensitivity).

Problems from exaggerated blood clotting (thromboembolic episodes) have not been observed with this product, but may occur with any factor IX products. These may include heart attack, blood clots in the veins or blood clots in the lung.



Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or, pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system listed in Appendix V**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store RIXUBIS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer box and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 30°C.

Do not freeze.

Use the reconstituted solution immediately.

Do not use RIXUBIS if the solution is not clear and colourless.

Do not throw away any medicines via waste water or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information**What RIXUBIS contains**

- The active substance is nonacog gamma (recombinant human coagulation Factor IX). Each powder vials contains nominally 250, 500, 1000, 2000 or 3000 IU, corresponding to a concentration of 50, 100, 200, 400 or 600 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.
- The other ingredients in the powder are sucrose, mannitol, sodium chloride, calcium chloride, L-histidine, polysorbate 80.

Solvent vial: 5 ml sterilised water for injections.

What RIXUBIS looks like and contents of the pack

RIXUBIS is provided as a powder and solvent for solution for injection.

The contents of the pack are:

- one vial of RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 or 3000 IU powder in a glass vial with a rubber stopper
- one vial of 5 ml sterilised water for injections in a glass vial with a rubber stopper
- one BAXJECT II (needle-less reconstitution device)

Marketing Authorisation Holder

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com



Manufacturer

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Treatment monitoring

During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to factor IX, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor IX activity) is indispensable.

To ensure that the desired factor IX activity plasma level has been attained, careful monitoring using an appropriate factor IX activity assay is advised and, if necessary, appropriate adjustments to the dose and the frequency of repeated infusions should be performed. When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor IX activity in patients' blood samples, plasma factor IX activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

Posology

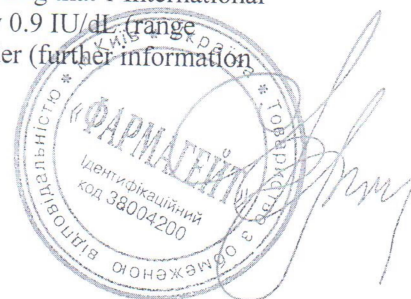
Dose and duration of the substitution therapy depends on the severity of the factor IX deficiency, on the location and extent of the bleeding, and on the patient's clinical condition, age and pharmacokinetic parameters of factor IX, such as incremental recovery and half-life.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.

On demand treatment

The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 0.9 IU/dL (range from 0.5 to 1.4 IU/dL) or 0.9% of normal activity in patients 12 years and older (further information see section 5.2).



The required dose is determined using the following formula:

Patients 12 years and older

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or IU/dL)} \times \text{reciprocal of observed recovery (dL/kg)}$$

For an incremental recovery of 0.9 IU/dL per IU/kg, the dose is calculated as follows:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or IU/dL)} \times 1.1 \text{ dL/kg}$$

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

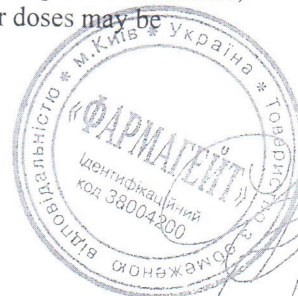
In the case of the following haemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dL) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage/Type of surgical procedure	Factor IX level required (%) or (IU/dL)	Frequency of doses (hours)/Duration of therapy (days)
<u>Haemorrhage</u> Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 – 40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 – 60	Repeat infusion every 24 hours for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
<u>Surgery</u> Minor surgery including tooth extraction	30 – 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
<u>Major surgery</u>	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor IX activity of 30% to 60% (IU/dl).

Careful monitoring of replacement therapy is especially important in cases of major surgery or life-threatening haemorrhages.

Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia B, the usual doses are 40 to 60 IU of factor IX per kilogram of body weight at intervals of 3 to 4 days for patients 12 years and older. In some cases, depending upon the individual patient's pharmacokinetics, age, bleeding phenotype and physical activity, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.



Continuous infusion

Do not administer RIXUBIS by continuous infusion.

Paediatric population

On demand treatment:

The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 0.7 IU/dL (range from 0.31 to 1.0 IU/dL) or 0.7% of normal activity in patients less than 12 years of age (further information see section 5.2).

The required dosage is determined using the following formula:

Patients less than 12 years:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or IU/dL)} \times \text{reciprocal of observed recovery (dL/kg)}$$

For an incremental recovery of 0.7 IU/dL per IU/kg, the dose is calculated as follows:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or IU/dL)} \times 1.4 \text{ dL/kg}$$

The same table as for adults can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery (see above).

Prophylaxis:

The recommended dose range for paediatric patients less than 12 years is 40 to 80 IU/kg at intervals of 3 to 4 days. In some cases, depending upon the individual patient's pharmacokinetics, age, bleeding phenotype and physical activity, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RIXUBIS 250 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 500 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 1000 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 2000 IU powder and solvent for solution for injection
RIXUBIS 3000 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

RIXUBIS 250 IU powder and solvent for solution for injection

One vial contains nominally 250 IU nonacog gamma, recombinant human coagulation factor IX (rDNA), corresponding to a concentration of 50 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

RIXUBIS 500 IU powder and solvent for solution for injection

One vial contains nominally 500 IU nonacog gamma, recombinant human coagulation factor IX (rDNA), corresponding to a concentration of 100 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

RIXUBIS 1000 IU powder and solvent for solution for injection

One vial contains nominally 1000 IU nonacog gamma, recombinant human coagulation factor IX (rDNA), corresponding to a concentration of 200 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

RIXUBIS 2000 IU powder and solvent for solution for injection

One vial contains nominally 2000 IU nonacog gamma, recombinant human coagulation factor IX (rDNA), corresponding to a concentration of 400 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

RIXUBIS 3000 IU powder and solvent for solution for injection

One vial contains nominally 3000 IU nonacog gamma, recombinant human coagulation factor IX (rDNA), corresponding to a concentration of 600 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

The potency (IU) is determined using the European Pharmacopoeia one stage clotting assay. The specific activity of RIXUBIS is approximately 200-390 IU/mg protein.

Nonacog gamma (recombinant coagulation factor IX) is a single-chain purified glycoprotein that has 415 amino acids. It is produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) cell line.

Excipient(s) with known effect:

One vial contains 19 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white to off-white. The solvent is clear and colourless.



4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).

RIXUBIS is indicated in patients of all age groups.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia.

Treatment monitoring

During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to factor IX, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor IX activity) is indispensable.

To ensure that the desired factor IX activity plasma level has been attained, careful monitoring using an appropriate factor IX activity assay is advised and, if necessary, appropriate adjustments to the dose and the frequency of repeated infusions should be performed. When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor IX activity in patients' blood samples, plasma factor IX activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

Posology

Dose and duration of the substitution therapy depends on the severity of the factor IX deficiency, on the location and extent of the bleeding, and on the patient's clinical condition, age and pharmacokinetic parameters of factor IX, such as incremental recovery and half-life.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.

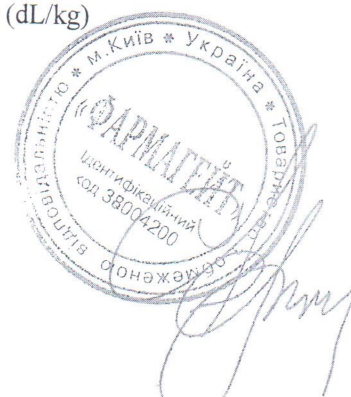
On demand treatment

The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 0.9 IU/dL (range from 0.5 to 1.4 IU/dL) or 0.9% of normal activity in patients 12 years and older (further information see section 5.2).

The required dose is determined using the following formula:

Patients 12 years and older

Required units = body weight (kg) x desired factor IX rise (%) or (IU/dL) x reciprocal of observed recovery (dL/kg)



For an incremental recovery of 0.9 IU/dL per IU/kg, the dose is calculated as follows:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or IU/dL)} \times 1.1 \text{ dL/kg}$$

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

In the case of the following haemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dL) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage/Type of surgical procedure	Factor IX level required (% or IU/dL)	Frequency of doses (hours)/Duration of therapy (days)
<u>Haemorrhage</u> Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 – 40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 – 60	Repeat infusion every 24 hours for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
<u>Surgery</u> Minor surgery including tooth extraction	30 – 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
<u>Major surgery</u>	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor IX activity of 30% to 60% (IU/dl).

Careful monitoring of replacement therapy is especially important in cases of major surgery or life-threatening haemorrhages.

Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia B, the usual doses are 40 to 60 IU of factor IX per kilogram of body weight at intervals of 3 to 4 days for patients 12 years and older. In some cases, depending upon the individual patient's pharmacokinetics, age, bleeding phenotype and physical activity, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Continuous infusion

Do not administer RIXUBIS by continuous infusion.

Paediatric population

On demand treatment:

The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 0.7 IU/dL (range from 0.31 to 1.0 IU/dL) or 0.7% of normal activity in patients less than 12 years of age (further information see section 5.2).



The required dosage is determined using the following formula:

Patients less than 12 years:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or (IU/dL))} \times \text{reciprocal of observed recovery (dL/kg)}$$

For an incremental recovery of 0.7 IU/dL per IU/kg, the dose is calculated as follows:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\% or (IU/dL))} \times 1.4 \text{ dL/kg}$$

The same table as for adults can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery (see above).

Prophylaxis:

The recommended dose range for paediatric patients less than 12 years is 40 to 80 IU/kg at intervals of 3 to 4 days. In some cases, depending upon the individual patient's pharmacokinetics, age, bleeding phenotype and physical activity, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Method of administration

Intravenous use.

In case of self-administration or administration by a caregiver appropriate training is needed. RIXUBIS should be administered using a rate that ensures the comfort of the patient, up to a maximum of 10 ml/min.

After reconstitution, the solution is clear, colourless, free from foreign particles and has a pH of 6.8 to 7.2. The osmolality is greater than 240 m osmol/kg.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. Only plastic luer-lock syringes should be used with this product.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Known allergic reaction to hamster protein.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity:

Allergic type hypersensitivity reactions have been reported with RIXUBIS. The product contains traces of hamster proteins. If symptoms of hypersensitivity occur, patients or their caregivers should be advised to discontinue use of the medicinal product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis.

The risk is highest during the early phases of initial exposure to factor IX concentrates in previously untreated patients (PUPs), in particular in patients with high-risk gene mutations. There have been reports in the literature showing an association between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions, in particular in patients with a high-risk gene mutation. Therefore, patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.



Inhibitors:

After repeated treatment with human coagulation factor IX (rDNA) products, patients should be monitored for the development of neutralising antibodies (inhibitors) that should be quantified in Bethesda Units (BU) using appropriate biological testing.

There have been reports in the literature showing a correlation between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions. Therefore, patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. It should be noted that patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis with subsequent challenge with factor IX.

Because of the risk of allergic reactions with factor IX concentrates, the initial administrations of factor IX should, according to the treating physician's judgement, be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions could be provided.

Nephrotic syndrome:

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors.

Thromboembolism:

Because of the potential risk of thrombotic complications, clinical surveillance for early signs of thrombotic and consumptive coagulopathy should be initiated with appropriate biological testing when administering this product to patients with liver disease, to patients post-operatively, to new-born infants, or to patients at risk of thrombotic phenomena or DIC. In each of these situations, the benefit of treatment with RIXUBIS should be weighed against the risk of these complications.

Cardiovascular events

In patients with existing cardiovascular risk factors, substitution therapy with FIX may increase the cardiovascular risk.

Catheter-related complications

If a central venous access device (CAVD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteraemia and catheter site thrombosis should be considered.

Excipient related considerations

After reconstitution this medicinal product contains 0.83 mmol (19 mg) sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

It is strongly recommended that every time that RIXUBIS is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

Paediatric population

The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

Elderly

Clinical studies of RIXUBIS did not include subjects aged 65 and over. It is not known whether they respond differently from younger subjects. As for all patients, dose selection for an elderly patient should be individualised.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of human coagulation factor IX (rDNA) products with other medicinal products have been reported.



4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor IX should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.

There is no information on the effects of rFIX on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

RIXUBIS has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). In some cases, these reactions have progressed to severe anaphylaxis, and they have occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors (see also 4.4).

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reactions.

Very rarely development of antibodies to hamster protein with related hypersensitivity reactions has been observed.

Patients with haemophilia B may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor IX. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

There is a potential risk of thromboembolic episodes following the administration of factor IX products, with a higher risk for low purity preparations. The use of low purity factor IX products has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. The use of high purity factor IX is rarely associated with such adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions

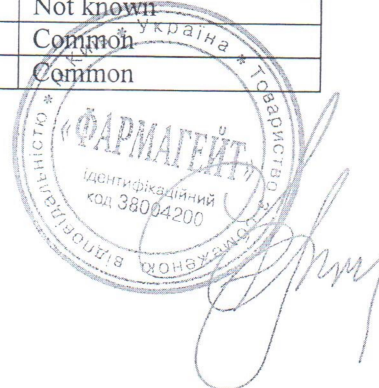
Clinical studies with RIXUBIS included 99 subjects with at least one exposure to RIXUBIS reporting in total 5 adverse reactions. The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level).

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse Drug Reactions, from clinical trials and spontaneous reports		
MedDRA Standard System Organ Class	Adverse reactions	Frequency per Patient
Immune system disorders	Hypersensitivity ^{a)}	Not known
Nervous system disorders	Dysgeusia	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	Common

a) ADR explained in the section below.



Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity

Allergic type reactions have been manifested by dyspnea, pruritus, generalised urticaria and rash.

Paediatric population

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults. However, no data are available on previously untreated patients as only previously treated patients have been enrolled in the clinical studies; no immunogenicity investigation on inhibitor development was therefore made in this at risk population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V.**

4.9 Overdose

The effects of higher than recommended doses of RIXUBIS have not been characterised.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihæmorrhagics, blood coagulation factor IX. ATC code: B02BD04.

RIXUBIS contains recombinant coagulation factor IX (nonacog gamma). Factor IX is a single chain glycoprotein with a molecular mass of about 68,000 Dalton. It is a vitamin K-dependent coagulation factor and it is synthesised in the liver. Factor IX is activated by factor XIa in the intrinsic coagulation pathway and by factor VII/tissue factor complex in the extrinsic pathway. Activated factor IX, in combination with activated factor VIII, activates factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot is formed.

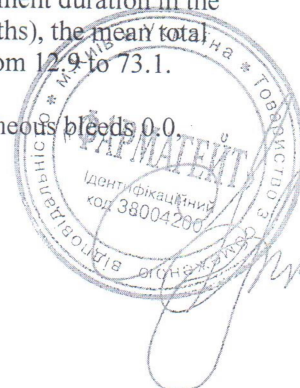
Haemophilia B is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor IX and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor IX is increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Clinical efficacy and safety:

Prophylaxis and control of bleeding in previously treated patients 12 years and older:

The efficacy of RIXUBIS has been evaluated in the open-label, uncontrolled part of a combined phase 1/3 study, in which a total of 73 male, previously treated patients (PTPs) between 12 and 59 years of age received RIXUBIS either for prophylaxis and/or for the treatment of bleeding episodes on an on-demand basis. All subjects had severe (factor IX level <1%) or moderately severe (factor IX level ≤2%) haemophilia B. Fifty-nine PTPs received RIXUBIS for prophylaxis. Fifty-six of these PTPs who received RIXUBIS for a minimum of 3 months were included in the efficacy evaluation for prophylaxis. An additional 14 PTPs received RIXUBIS for the treatment of bleeding episodes only. Subjects in the on-demand cohort had to have at least 12 documented bleeding episodes requiring treatment within 12 months prior to enrollment. The mean treatment duration in the on-demand cohort was 3.5±1.00 months (median 3.4, ranging from 1.2 to 5.1 months), the mean total annualised bleeding rate (ABR) was 33.9±17.37 with a median of 27.0, ranging from 12.9 to 73.1.

The median ABR on prophylaxis with RIXUBIS for all bleeds was 2.0, for spontaneous bleeds 0.0 and for joint bleeds 0.0. 24 subjects (42.9%) experienced zero bleeds.



A total of 249 bleeding episodes were treated with RIXUBIS, of which 197 were joint bleeds and 52 non-joint bleeds (soft tissue, muscle, body cavity, intracranial and other). Of a total of 249 bleeding episodes, 163 were moderate, 71 were minor, and 15 were major. Treatment was individualised based on the severity, cause and site of bleed. Of the 249 bleeding episodes, the majority (211; 84.7%) were treated with 1-2 infusions. Haemostatic efficacy at resolution of bleed was rated excellent or good in 96% of all treated bleeding episodes.

Prophylaxis and control of bleeding in PTPs below 12 years:

The efficacy of RIXUBIS has been evaluated in a combined phase 2/3 study, in which a total of 23 male PTPs between 1.8 and 11.8 years (median age 7.10 years) with 11 patients < 6 years, received RIXUBIS for prophylaxis and control of bleeding episodes. All subjects had severe (factor IX level <1%) or moderately severe (factor IX level ≤2%) haemophilia B. All 23 subjects received prophylactic treatment with RIXUBIS for a minimum of 3 months and were included in the efficacy evaluation for prophylaxis.

The median ABR was 2.0, for spontaneous bleeds 0.0 and for joint bleeds 0.0. Nine subjects (39.1%) experienced zero bleeds.

A total of 26 bleeding episodes were treated with RIXUBIS, of which 23 bleeds were due to injury, 2 spontaneous and 1 of unknown origin. 19 bleeds were non-joint (soft tissue, muscle, body cavity, intracranial and other) and 7 were joint bleeds of which 1 was a bleed into a target joint. Of the 26 bleeding episodes, 15 were minor, 9 moderate, and 2 major. Treatment was individualised based on the severity, cause and site of bleed. The majority (23; 88.5%) were treated with 1-2 infusions. Haemostatic efficacy at resolution of a bleed was rated excellent or good in 96.2% of all treated bleeding episodes.

Perioperative management:

The safety and efficacy in the perioperative setting was evaluated in a phase 3 prospective, open-label, uncontrolled, multicenter study in male PTPs with severe and moderately severe haemophilia B using RIXUBIS. The per-protocol efficacy analysis includes 37 surgeries performed in 27 patients between 17 and 57 years of age undergoing major or minor surgical, dental or other surgical invasive procedures. Twenty procedures were major including 13 orthopaedic and 3 dental surgeries. 17 procedures, including 10 dental extractions, were considered minor. Patients undergoing major surgeries had to perform a pharmacokinetic (PK) evaluation. All patients were dosed based on their most recent individual incremental recovery. The recommended initial loading dose of RIXUBIS was to ensure that during surgery, factor IX activity levels of 80-100% for major surgeries and 30-60% for minor surgeries were maintained. RIXUBIS was administered by bolus infusions.

Haemostasis was maintained throughout the study duration.

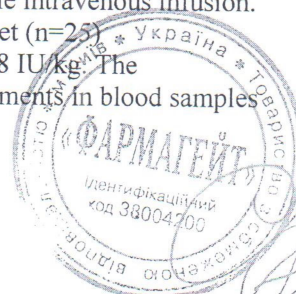
Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with RIXUBIS in previously untreated patients in the treatment and prophylaxis of bleeding in haemophilia B (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Previously treated patients 12 years and older:

A randomised, blinded, controlled, crossover pharmacokinetic study of RIXUBIS and a comparator was conducted in non-bleeding male subjects (≥15 years of age) as part of the combined phase 1/3 pivotal study. The subjects received either of the products as a single intravenous infusion. The mean (± SD) and median dose of RIXUBIS in the per protocol analysis set (n=25) were 74.69±2.37 and 74.25 IU/kg, respectively, with a range of 71.27 to 79.38 IU/kg. The pharmacokinetic parameters were calculated from factor IX activity measurements in blood samples obtained up to 72 hours following each infusion.



The pharmacokinetic evaluation was repeated for RIXUBIS in an open-label, uncontrolled study with RIXUBIS in male subjects who participated in the initial PK crossover study and had received prophylaxis with RIXUBIS for 26 ± 1 weeks (mean $\pm$ SD) and accumulated at least 30 exposure days (EDs) to RIXUBIS. The RIXUBIS dose range in the repeat pharmacokinetics study was 64.48 to 79.18 IU/kg (n=23).

Pharmacokinetic parameters for evaluable subjects (per-protocol analysis) are presented in the table below.

Parameter	RIXUBIS Initial cross-over study (N=25)	RIXUBIS Repeat Evaluation (N=23)
AUC _{0-72h} (IU.hr/dL) ^a	1067.81 $\pm$ 238.42	1156.15 $\pm$ 259.44
Mean $\pm$ SD	1108.35 (696.07-1571.16)	1170.26 (753.85-1626.81)
Median (range)		
Incremental recovery at C _{max} (IU/dL:IU/kg) ^b	0.87 $\pm$ 0.22	0.95 $\pm$ 0.25
Mean $\pm$ SD	0.88 (0.53-1.35)	0.93 (0.52-1.38)
Median (range)		
Half-life (hr)	26.70 $\pm$ 9.55	25.36 $\pm$ 6.86
Mean $\pm$ SD	24.58 (15.83-52.34)	24.59 (16.24-42.20)
Median (range)		
C _{max} (IU/dL)	66.22 $\pm$ 15.80	72.75 $\pm$ 19.73
Mean $\pm$ SD	68.10 (41.70-100.30)	72.40 (38.50-106.30)
Median (range)		
Mean residence time (hr)	30.82 $\pm$ 7.26	29.88 $\pm$ 4.16
Mean $\pm$ SD	28.93 (22.25-47.78)	29.04 (21.32-37.52)
Median (range)		
V _{ss} ^c (dL/kg)	2.02 $\pm$ 0.77	1.79 $\pm$ 0.45
Mean $\pm$ SD	1.72 (1.10-3.94)	1.74 (1.12-2.72)
Median (range)		
Clearance (dL/(kg.hr))	0.0644 $\pm$ 0.0133	0.0602 $\pm$ 0.0146
Mean $\pm$ SD	0.0622 (0.0426-0.0912)	0.0576 (0.0413-0.0945)
Median (range)		

^a Area under the plasma concentration-time curve from time 0-72 hours post-infusion.

^b Calculated as (C_{max}-baseline factor IX) divided by the dose in IU/kg, where C_{max} is the maximal post-infusion factor IX measurement.

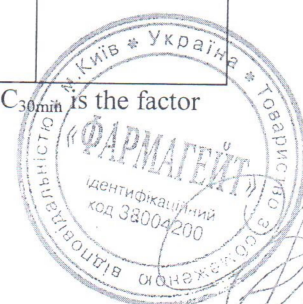
^c Volume of distribution at steady state

Incremental recovery 30 minutes after infusion was determined for all subjects in the combined phase 1/3 study at exposure day 1, at their week 5, 13, and 26 visits, and at the time of study completion or termination, if it did not coincide with the week 26 visit. The data demonstrate that the incremental recovery is consistent over time (see table below).

	Exposure Day 1 (N=73)	Week 5 (N=71)	Week 13 (N=68)	Week 26 (N=55)	At study completion/ termination ^b (N=23)
Incremental recovery 30 min after infusion (IU/dL: IU/kg) ^a	0.79 $\pm$ 0.20	0.83 $\pm$ 0.21	0.85 $\pm$ 0.25	0.89 $\pm$ 0.12	0.87 $\pm$ 0.20
Mean $\pm$ SD	0.78	0.79	0.83	0.88	0.89
Median (range)	(0.26-1.35)	(0.46-1.48)	(0.14-1.47)	(0.52-1.29)	(0.52-1.32)

^a Calculated as (C_{30min}-baseline factor IX) divided by the dose in IU/kg, where C_{30min} is the factor IX measurement 30 minutes after infusion.

^b If not coinciding with week 26 visit.



Paediatric population (previously treated patients younger than 12 years)

All 23 male subjects underwent an initial pharmacokinetic evaluation of RIXUBIS in a non-bleeding state as part of the combined phase 2/3 paediatric study. Subjects were randomised to one of two blood sampling sequences to reduce the burden of frequent blood draws on the individual subjects. The mean ($\pm$ SD) and median dose of RIXUBIS in the full analysis set ($n=23$)

was 75.50 ± 3.016 and 75.25 IU/kg, respectively, with a range of 70.0 to 83.6 IU/kg. The pharmacokinetic parameters were calculated from factor IX activity measurements in blood samples obtained up to 72 hours following the infusion.

Pharmacokinetic parameters for all subjects (full analysis set) are presented in the table below.

Parameter	< 6years (N=11)	6 - < 12 years (N=12)	All (N=23)
AUC _{inf} (IU.hr/dL) ^a	723.7 $\pm$ 119.00	886.0 $\pm$ 133.66	808.4 $\pm$ 149.14
Mean $\pm$ SD	717.2 (488-947)	863.7 (730-1138)	802.9 (488-1138)
Median (range)			
Half-life (hr)	27.67 $\pm$ 2.66	23.15 $\pm$ 1.58	25.31 $\pm$ 3.13
Mean $\pm$ SD	27.28 (24.0-32.2)	22.65 (21.8-27.4)	24.48 (21.8-32.2)
Median (range)			
Mean residence time (hr)	30.62 $\pm$ 3.27	25.31 $\pm$ 1.83	27.85 $\pm$ 3.73
Mean $\pm$ SD	30.08 (26.2-36.2)	24.74 (23.7-30.3)	26.77 (23.7-36.2)
Median (range)			
V _{ss} ^b (dL/kg)	3.22 $\pm$ 0.52	2.21 $\pm$ 0.32	2.7 $\pm$ 0.67
Mean $\pm$ SD	3.16 (2.65-4.42)	2.185 (1.70-2.70)	2.69 (1.70-4.42)
Median (range)			
Clearance (dL/(kg.hr))	0.1058 $\pm$ 0.01650	0.0874 $\pm$ 0.01213	0.0962 $\pm$ 0.01689
Mean $\pm$ SD	0.1050 (0.081-0.144)	0.0863 (0.069-0.108)	0.0935 (0.069-0.144)
Median (range)			

^a Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity.

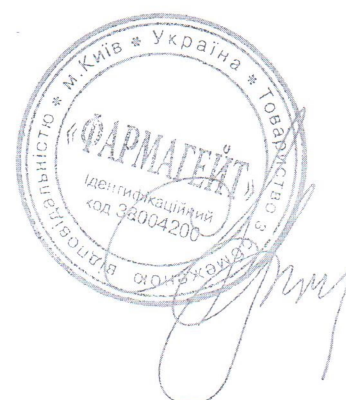
^b Volume of distribution at steady state

Incremental recovery 30 minutes after infusion was determined for all subjects in the combined phase 2/3 study at the initial pharmacokinetic evaluation (exposure day 1), at week 5, 13, and 26 visits, and at the time of study completion or termination, if it did not coincide with the week 26 visit. The data demonstrate that the incremental recovery is consistent over time across all paediatric age groups. See tables below.

Incremental recovery for RIXUBIS 30 minutes after infusion, both paediatric age groups:

Incremental recovery 30 min after infusion	PK (ED 1) All (N=22)	Week 5 All (N=23)	Week 13 All (N=21)	Week 26 All (N=21)
(IU/dL: IU/kg) ^a	0.67 $\pm$ 0.16	0.68 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.15
Mean $\pm$ SD	0.69	0.66	0.66	0.734
Median (range)	(0.31 – 1.00)	(0.48 – 0.92)	(0.51-1.00)	(0.51-1.01)

^a Calculated as (C_{30min} -baseline factor IX) divided by the dose in IU/kg, where C_{30min} is the factor IX measurement 30 minutes after infusion.



Incremental recovery for RIXUBIS 30 minutes after infusion, paediatric patients < 6 years:

Incremental recovery 30 min after infusion	PK (ED 1) All (N=10)	Week 5 All (N=11)	Week 13 All (N=10)	Week 26 All (N=10)
(IU/dL: IU/kg) ^a	0.59 ± 0.13	0.63 ± 0.10	0.68 ± 0.12	0.65 ± 0.13
Mean±SD	0.59	0.6	0.66	0.61
Median (range)	(0.31-0.75)	(0.49-0.80)	(0.51-0.84)	(0.51-0.84)

^a Calculated as (C_{30min}-baseline factor IX) divided by the dose in IU/kg, where C_{30min} is the factor IX measurement 30 minutes after infusion.

Incremental recovery for RIXUBIS 30 minutes after infusion, paediatric patients 6 to < 12 years:

Incremental recovery 30 min after infusion	PK (ED 1) All (N=12)	Week 5 All (N=12)	Week 13 All (N=11)	Week 26 All (N=11)
(IU/dL: IU/kg) ^a	0.73 ± 0.16	0.73 ± 0.13	0.73 ± 0.14	0.8 ± 0.14
Mean±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)
Median (range)				

^a Calculated as (C_{30min}-baseline factor IX) divided by the dose in IU/kg, where C_{30min} is the factor IX measurement 30 minutes after infusion.

5.3 Preclinical safety data

RIXUBIS was not thrombogenic at a dose of 750 IU/kg in a rabbit stasis model (Wessler-Test). RIXUBIS did not cause any adverse clinical, respiratory, or cardiovascular effects up to 450 IU/kg in cynomolgus monkeys.

No investigations on carcinogenicity, fertility impairment, and fetal development have been conducted.

RIXUBIS was well tolerated in single dose and repeated dose toxicity studies conducted in mice, rats and cynomolgus monkeys up to doses of 7500 IU/kg (single dose) and 750 IU/kg (repeated application).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sucrose
Mannitol
Sodium chloride
Calcium chloride
L-Histidine
Polysorbate 80

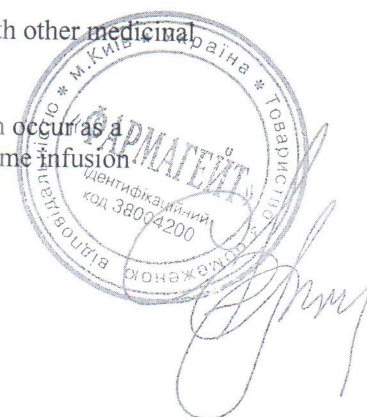
Solvent

Sterilised water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Only plastic luer-lock syringes should be used with this product. Incorrect dosing can occur as a consequence of human coagulation factor IX adsorption to the internal surfaces of some infusion equipment.



6.3 Shelf life

3 years.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 3 hours at a temperature not above 30°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user. Do not refrigerate.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.
Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container and special equipment for use

One pack contains a powder vial (type I glass) with a stopper (butyl rubber) and a flip-off seal, a vial containing 5 ml solvent (type I glass) with a stopper (chlorobutyl rubber) and a flip-off seal and a needle-less reconstitution device (BAXJECT II).
Pack size of 1.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

RIXUBIS is to be administered intravenously after reconstitution of the powder with the provided solvent.

- For reconstitution use only the solvent and the reconstitution device (BAXJECT II) provided in the pack.
- For administration the use of a luer-lock syringe is required.
- Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.

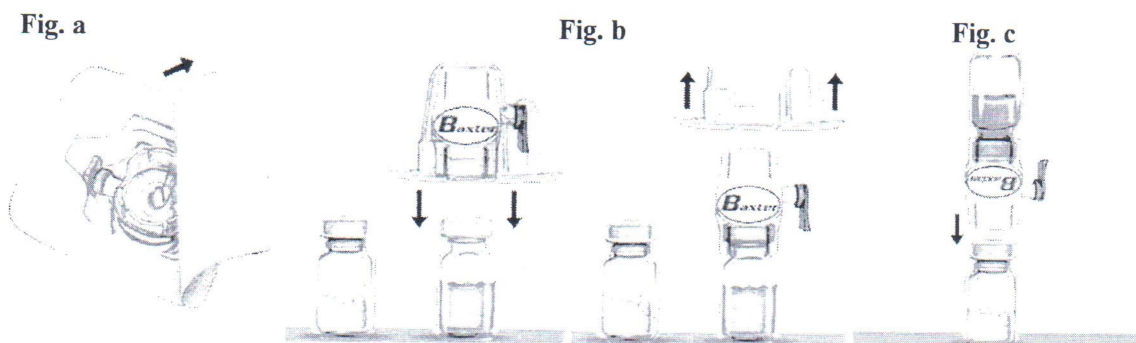
Reconstitution

Use Aseptic Technique

1. If the product is stored in a refrigerator, take both the RIXUBIS powder and solvent vials from the refrigerator and let them reach room temperature (between 15°C and 30°C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Remove caps from powder and solvent vials.
4. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat clean surface.
5. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package.
6. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from the BAXJECT II device.
7. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the RIXUBIS stopper. The vacuum will draw the solvent into the RIXUBIS vial (Fig. c).



8. Swirl gently until all material is dissolved. The product dissolves rapidly (within 2 minutes). Be sure that RIXUBIS is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. Reconstituted medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

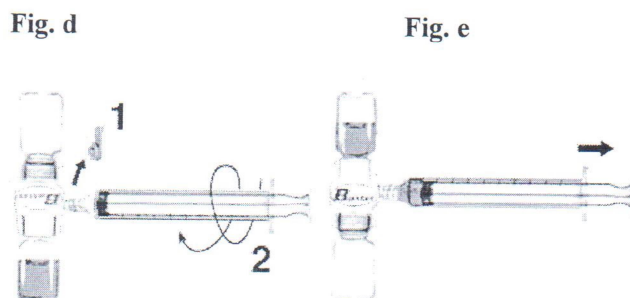


Do not refrigerate the preparation after reconstitution.
Use immediately.

Administration

Use Aseptic Technique

1. Remove the blue cap from BAXJECT II. **Do not draw air into the syringe.** Connect the syringe to BAXJECT II (Fig. d).
2. Invert the system (the vial with the reconstituted solution has to be on top). Draw the reconstituted solution into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. e).
3. Disconnect the syringe.
4. Attach a butterfly needle to the syringe. Inject intravenously. The solution should be administered slowly, at a rate as determined by the patient's comfort level, not to exceed 10 ml per minute.



Whenever possible, please record the name of the product and the batch number every time you use RIXUBIS (e.g. in your diary) to keep track of the products and product batches you have used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria



8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 December 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Baxter AG
Uferstraße 15
A-2304 Orth an der Donau
Austria

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates and published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.



An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

RIXUBIS 250 IU powder and solvent for solution for injection
Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial: 250 IU nonacog gamma, approx. 50 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient with known effect: sodium (from sodium chloride)
Excipients: sucrose, calcium chloride, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvent: sterilised water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 BAXJECT II device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use, single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

Use immediately.



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/970/001

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

RIXUBIS 250

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE POWDER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

RIXUBIS 250 IU powder for injection
Nonacog gamma
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use injection.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

250 IU

6. OTHER



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE SOLVENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sterilised water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

RIXUBIS 500 IU powder and solvent for solution for injection
Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial: 500 IU nonacog gamma, approx. 100 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient with known effect: sodium (from sodium chloride)
Excipients: sucrose, calcium chloride, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvent: sterilised water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 BAXJECT II device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use, single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

Use immediately.



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/970/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

RIXUBIS 500

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE POWDER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

RIXUBIS 500 IU powder for injection
Nonacog gamma
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use injection.

3. EXPIRY DATE

EXP:

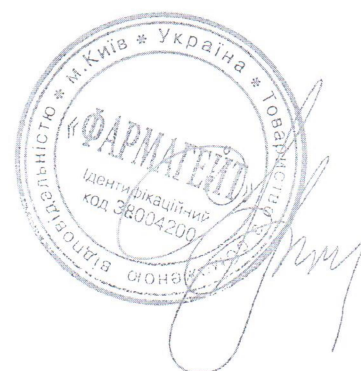
4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

500 IU

6. OTHER



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE SOLVENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sterilised water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

RIXUBIS 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial: 1000 IU nonacog gamma, approx. 200 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient with known effect: sodium (from sodium chloride)
Excipients: sucrose, calcium chloride, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvent: sterilised water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 BAXJECT II device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use, single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

Use immediately.



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/970/003

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

RIXUBIS 1000

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE POWDER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

RIXUBIS 1000 IU powder for injection
Nonacog gamma
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use injection.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1000 IU

6. OTHER



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE SOLVENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sterilised water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

RIXUBIS 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial: 2000 IU nonacog gamma, approx. 400 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient with known effect: sodium (from sodium chloride)
Excipients: sucrose, calcium chloride, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvent: sterilised water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 BAXJECT II device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use, single use only.

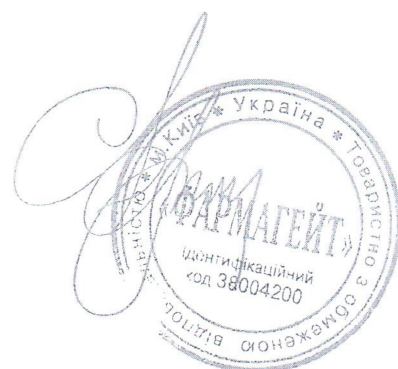
6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

Use immediately.



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/970/004

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

RIXUBIS 2000

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE POWDER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

RIXUBIS 2000 IU powder for injection
Nonacog gamma
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use injection.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2000 IU

6. OTHER



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE SOLVENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sterilised water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

RIXUBIS 3000 IU powder and solvent for solution for injection
Nonacog gamma (recombinant human coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial: 3000 IU nonacog gamma, approx. 600 IU/ml after reconstitution with 5 ml solvent.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient with known effect: sodium (from sodium chloride)
Excipients: sucrose, calcium chloride, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvent: sterilised water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Contents: 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 BAXJECT II device

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use, single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

Use immediately.



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30°C.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/970/005

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

RIXUBIS 3000

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE POWDER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

RIXUBIS 3000 IU powder for injection
Nonacog gamma
IV use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Single use injection.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3000 IU

6. OTHER



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL FOR THE SOLVENT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sterilised water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER

