▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

RIXUBIS 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. Nonacog gamma, rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor IX (rDNA), entsprechend einer Konzentration von 200 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests gemäß dem Europäischen Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von RIXUBIS beträgt ungefähr 200-390 I.E./mg Protein.

Nonacog gamma (rekombinanter Gerinnungsfaktor IX) ist ein einkettiges, gereinigtes, aus 415 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein. Es wird in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 19 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis weißlich. Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel).

RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie überwacht werden.

Überwachung der Behandlung

Es wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel vorzunehmen, um die Dosis und Häufigkeit der Infusionen festzulegen. Jeder Patient reagiert möglicherweise anders auf Faktor IX und zeigt eine andere Halbwertszeit und Recovery. Bei unter- oder übergewichtigen Patienten kann eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts erforderlich sein. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Um zu gewährleisten, dass die gewünschte Faktor-IX-Aktivität im Plasma erreicht wurde, ist eine sorgfältige Überwachung unter Verwendung einer geeigneten Faktor-IX-Aktivitätsbestimmung angeraten. Falls erforderlich, sollte die Dosis und Häufigkeit der Infusionen entsprechend angepasst werden. Bei Verwendung des einstufigen In-vitro-Gerinnungstests auf Basis der Thromboplastinzeit (aPTT) zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie den pharmakokinetischen Parametern des Faktor IX, beispielsweise inkrementelle Recovery und Halbwertszeit.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (im Verhältnis zu normalem menschlichem Plasma) oder in Internationalen Einheiten (im Verhältnis zu einem internationalen Standard für Faktor IX in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichem Plasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht bei Patienten ab 12 Jahren die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 0,9 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,5 und 1,4 I.E./dl) oder um 0,9% der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

Patienten ab 12 Jahren

Erforderliche Einheiten	=	Körpergewicht (kg)	x	erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (%) oder (I.E./dl)	x	Kehrwert der ermittelten Recovery (dl/kg)

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,9 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x Erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (%) oder (I.E./dl) x 1,1 dl/kg

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-IX-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % von normal oder I.E./dl) abfallen.

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen:

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	***Erforderlicher Faktor-IX-Spiegel (%) oder (I.E./dl)***	***Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)***
Blutung Frühstadium von Gelenksblutung (Hämarthrose), Muskelblutung oder Blutung in der Mundhöhle	20 – 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stillstand gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Hämarthrose, Muskelblutung oder Hämatom	30 – 60	Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-IX-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dl).

Die sorgfältige Überwachung der Substitutionstherapie ist besonders wichtig bei größeren Eingriffen oder lebensbedrohlichen Blutungen.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B liegen die üblichen Dosen bei 40 bis 60 I.E. Faktor IX/kg Körpergewicht im Abstand von 3 bis 4 Tagen.

In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kontinuierliche Infusion

RIXUBIS nicht als kontinuierliche Infusion verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosis beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma bei Patienten unter 12 Jahren um 0,7 I.E./dl (Wertebereich zwischen 0,31 und 1,0 I.E./dl) oder um 0,7% der normalen Aktivität erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel errechnet:

Patienten unter 12 Jahren:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (%) oder (I.E./dl) x Kehrwert der ermittelten Recovery (dl/kg)

Bei einer inkrementellen Recovery von 0,7 I.E./dl pro I.E./kg errechnet sich die Dosis wie folgt:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschte Faktor-IX-Erhöhung (%) oder (I.E./dl) x 1,4 dl/kg

Als Richtlinie für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen kann dieselbe Tabelle wie für Erwachsene (siehe oben) verwendet werden.

Prophylaxe:

Der empfohlene Dosisbereich für Kinder unter 12 Jahren liegt bei 40 bis 80 I.E./kg im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Im Falle einer Verabreichung durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson ist eine entsprechen-

de Schulung erforderlich.
RIXUBIS sollte mit einer Geschwindigkeit verabreicht werden, die für den Patienten angenehm ist, bis höchstens 10 ml/min.
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos, frei von Fremdpartikeln und hat einen pH von 6,8 bis 7,2. Die Osmolalität ist größer als 240 mosmol/kg.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Für dieses Arzneimittel nur Luer-Lock-Spritzen aus Kunststoff verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit:
Im Zusammenhang mit RIXUBIS wurde über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Das Arzneimittel enthält Spuren von Hamsterproteinen. Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten oder ihre Pflegepersonen angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.
Das Risiko ist am höchsten zu Beginn der Erstexposition zuvor unbehandelter Patienten mit Faktor-IX-Konzentraten, insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-Genmutationen. In der Literatur wird von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen berichtet, insbesondere bei Patienten mit einer Hochrisiko-Genmutation. Deshalb sollten Patienten, bei denen allergische Reaktionen auftreten, auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden.
Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.
Inhibitoren:
Nach wiederholter Gabe von Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor IX (rDNA) sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Tests in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten.
In der Literatur wird von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, bei denen allergische Reaktionen auftreten, auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden. Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren bei erneuter Exposition gegenüber Faktor IX ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko besteht.
Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollten die Initialdosen von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass eine mögliche allergische Reaktion angemessen behandelt werden kann.
Nephrotisches Syndrom:
Bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren wurde nach versuchter Immuntoleranz-Induktion über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms berichtet.
Thromboembolie:
Aufgrund des potenziellen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei Verabreichung dieses Arzneimittels an Patienten mit Lebererkrankungen, postoperative Patienten, Neugeborene oder Patienten mit Risiko für thrombotische Phänomene oder DIC eine klinische Überwachung auf Frühzeichen von Thrombose und Verbrauchskoagulopathie unter Verwendung geeigneter biologischer Tests erfolgen. In jeder dieser Situationen ist der Nutzen der Behandlung mit RIXUBIS gegenüber dem Risiko dieser Komplikationen abzuwägen.
Kardiovaskuläre Ereignisse:
Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann sich durch die Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.
Katheterbedingte Komplikationen
Wenn ein zentralvenöser Zugang erforderlich ist, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle beachtet werden.
Überlegungen hinsichtlich der Hilfsstoffe
Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,83 mmol (19 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten, zu beachten.
Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von RIXUBIS zusammen mit dem Namen des Produkts und der Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Arzneimittelcharge nachverfolgen zu können.
Kinder und Jugendliche
Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.
Ältere Menschen
An klinischen Studien mit RIXUBIS nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Es ist nicht bekannt, ob ihre Reaktionen von denen jüngerer Patienten abweichen. Wie bei allen Patienten sollte die Dosis auch bei Älteren individuell bestimmt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die menschlichen Gerinnungsfaktor IX (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor IX wurden keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt. Bedingt durch das seltene Auftreten von Hämophilie B bei Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Faktor IX während Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher darf Faktor IX während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt indiziert ist.

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von rekombinantem Faktor IX auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RIXUBIS hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Keuchen) beobachtet, die in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. In manchen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie, und sie traten in enger zeitlicher Beziehung mit der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren (siehe auch Abschnitt 4.4) auf.

Bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen in der Anamnese wurde nach versuchter Immuntoleranz-Induktion über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms berichtet.

Sehr selten wurde eine Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich dieser Zustand als eine unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei weniger gut gereinigten Präparaten höher ist. Die Verwendung niedrig gereinigter Faktor-IX-Produkte wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. Hochgereinigte Faktor-IX-Produkte wurden mit solchen Nebenwirkungen nur selten in Verbindung gebracht.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Bei klinischen Studien mit RIXUBIS mit 99 Teilnehmern, denen mindestens ein Mal RIXUBIS verabreicht wurde, wurden insgesamt 5 Fälle von Nebenwirkungen berichtet. Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1 000, < 1/100), selten (≥1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, aus klinischen Studien und spontanen Meldungen		
Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit pro Patient***
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit [a)]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig

Diese Nebenwirkung wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Allergische Reaktionen sind aufgetreten, die sich in Dyspnoe, Pruritus, generalisierter Urtikaria und Ausschlag geäußert haben.

Kinder und Jugendliche

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen. Es liegen jedoch keine Daten über zuvor unbehandelte Patienten vor, da zu den klinischen Studien nur bereits behandelte Patienten zugelassen wurden; bei dieser Risikopopulation wurde daher keine Immunogenitäts-Untersuchung zur Entwicklung von Inhibitoren durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Wirkungen von Dosierungen von RIXUBIS, die über den empfohlenen Dosierungen liegen, wurden nicht beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor IX. ATC-Code: B02BD04.

RIXUBIS enthält rekombinanten Gerinnungsfaktor IX (Nonacog gamma). Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 68 000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor XIa über den intrinsischen und durch den Faktor VII/Gewebefaktor-Komplex über den extrinsischen Weg der Blutgerinnung aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch die Gerinnselbildung erfolgt.

Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-IX-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten im Alter ab 12 Jahren:

Die Wirksamkeit von RIXUBIS wurde im unkontrollierten Open-Label-Teil einer kombinierten Phase I/III-Studie untersucht, in der insgesamt 73 männliche, bereits zuvor behandelte Patienten (PTPs) im Alter zwischen 12 und 59 Jahren RIXUBIS entweder zur Prophylaxe und/oder nach Bedarf zur Behandlung von Blutungsereignissen erhielten. Alle Teilnehmer hatten eine schwere (Faktor-IX-Wert < 1%) oder mittelschwere (Faktor-IX-Wert ≤ 2%) Hämophilie B. Neunundfünfzig PTPs erhielten RIXUBIS zur Prophylaxe. Sechsundfünfzig dieser PTPs, die RIXUBIS mindestens 3 Monate lang erhielten, wurden in die Wirksamkeitsuntersuchung bei Prophylaxe eingeschlossen. Weitere 14 PTPs erhielten RIXUBIS nur für die Behandlung von Blutungsereignissen. Teilnehmer in der nach Bedarf behandelten Kohorte mussten innerhalb von 12 Monaten vor Studienaufnahme mindestens 12 dokumentierte, behandlungsbedürftige Blutungsereignisse gehabt haben. Die mittlere Behandlungsdauer in der nach Bedarf behandelten Kohorte betrug 3,5 ± 1,00 Monate (Medianwert 3,4, Wertebereich 1,2 bis 5,1 Monate), die mittlere gesamte annualisierte Blutungsrate (ABR) betrug 33,9 ± 17,37 mit einem Medianwert von 27,0, Wertebereich 12,9 bis 73,1.

Der Medianwert der ABR bei Prophylaxe mit RIXUBIS für alle Blutungsereignisse betrug 2,0, für spontane Blutungen 0,0 und für Gelenksblutungen 0,0. Bei 24 Teilnehmern (42,9%) traten null Blutungen auf.

Insgesamt wurden 249 Blutungsereignisse mit RIXUBIS behandelt, von denen 197 Gelenksblutungen waren und 52 andere Blutungen (Weichteile, Muskeln, Körperhöhlen, intrakranial oder andere).

Von den insgesamt 249 Blutungsereignissen waren 163 mittelschwer, 71 leicht und 15 schwerwiegend. Die Behandlung erfolgte individuell nach Schweregrad, Ursache und Ort der Blutung.

Von den 249 Blutungsereignissen wurde die Mehrzahl (211; 84,7%) mit 1 bis 2 Infusionen behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit bei Stillstand der Blutung wurde bei 96% aller behandelten Blutungsereignisse als hervorragend oder gut eingestuft.

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten unter 12 Jahren:

Die Wirksamkeit von RIXUBIS wurde in einer kombinierten Phase II/III-Studie untersucht, in der insgesamt 23 männliche PTPs im Alter zwischen 1,8 und 11,8 Jahren (Medianwert 7,10 Jahre), darunter 11 Patienten unter 6 Jahren, RIXUBIS zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungsereignissen erhielten. Alle Teilnehmer hatten eine schwere (Faktor-IX-Wert < 1%) oder mittelschwere (Faktor-IX-Wert ≤ 2%) Hämophilie B. Alle 23 Teilnehmer erhielten mindestens 3 Monate lang eine prophylaktische Behandlung mit RIXUBIS und wurden in die Wirksamkeitsbewertung für Prophylaxe aufgenommen.

Der Medianwert der ABR betrug 2,0, für spontane Blutungen 0,0 und für Gelenksblutungen 0,0. Bei neun Teilnehmern (39,1%) traten null Blutungen auf.

Insgesamt wurden 26 Blutungsereignisse mit RIXUBIS behandelt, von denen 23 von Verletzungen herrührten, 2 spontan waren und 1 unbekannter Ursache. Neunzehn Blutungen traten außerhalb von Gelenken auf (Weichteile, Muskeln, Körperhöhlen, intrakranial und andere) und 7 waren Gelenksblutungen, davon 1 Blutung in ein Zielgelenk. Von den 26 Blutungsereignissen waren 15 leicht, 9 mittelschwer und 2 schwerwiegend. Die Behandlung erfolgte individuell nach Schweregrad, Ursache und Ort der Blutung. Die Mehrzahl (23; 88,5%) wurden mit 1 bis 2 Infusionen behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit bei Stillstand der Blutung wurde bei 96,2% aller behandelten Blutungsereignisse als hervorragend oder gut eingestuft.

Perioperative Versorgung:

Die Sicherheit und Wirksamkeit in perioperativen Situationen wurde in einer prospektiven, offenen, unkontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit männlichen PTPs mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B untersucht, die RIXUBIS anwendeten. Die Per-Protocol-Wirksamkeitsanalyse umfasst 37 operative Eingriffe an 27 Patienten zwischen 17 und 57 Jahren, und zwar größere oder kleinere chirurgische oder dentale Eingriffe und andere invasive Verfahren. Zwanzig Eingriffe waren von größerem Umfang, darunter 13

orthopädische und 3 dentale Eingriffe. 17 Eingriffe, darunter 10 Zahnextraktionen, wurden als kleinere Eingriffe eingestuft. Patienten mit größeren Eingriffen mussten eine pharmakokinetische (PK) Bewertung absolvieren. Die Dosierungen für alle Patienten wurden individuell auf der Basis ihrer jüngsten inkrementellen Recovery bestimmt.
Die empfohlene Anfangsdosis von RIXUBIS sollte gewährleisten, dass während des Eingriffs Faktor-IX-Aktivitäten von 80-100% für größere und 30-60% für kleinere Eingriffe aufrechterhalten blieben. RIXUBIS wurde als Bolus-Infusion verabreicht.
Während der gesamten Studiendauer wurde eine Hämostase erreicht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RIXUBIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit zuvor unbehandelten Patienten in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zuvor behandelte Patienten ab 12 Jahren:

Eine randomisierte, verblindete, kontrollierte pharmakokinetische Crossover-Studie von RIXUBIS und einem Vergleichsprodukt wurde als Teil der kombinierten Phase-I/III-Zulassungsstudie mit nicht blutenden männlichen Teilnehmern (≥ 15 Jahre) durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten eines der Arzneimittel als einzelne intravenöse Infusion. Der Mittelwert (± SA) und Medianwert der RIXUBIS-Dosis in der Per-Protocol-Analysegruppe (n=25) betrug 74,69 ± 2,37 bzw. 74,25 I.E./kg bei einem Wertebereich zwischen 71,27 und 79,38 I.E./kg. Die pharmakokinetischen Parameter wurden aus den Faktor-IX-Aktivitätswerten berechnet, die jeweils bis zu 72 Stunden nach jeder Infusion in Blutproben ermittelt wurden.
Die pharmakokinetische Auswertung wurde für RIXUBIS in einer offenen, unkontrollierten Studie für RIXUBIS mit männlichen Teilnehmern wiederholt, die an der ersten Crossover-PK-Studie teilgenommen hatten und 26 ± 1 Wochen lang (Mittelwert ± SA) eine Prophylaxe mit RIXUBIS mit insgesamt mindestens 30 RIXUBIS-Expositionstagen (ET) erhalten hatten.
Der RIXUBIS-Dosisbereich in der pharmakokinetischen Wiederholungsstudie betrug 64,48 bis 79,18 I.E./kg (n=23).
Die folgende Tabelle enthält die pharmakokinetischen Parameter der auswertbaren Teilnehmer (Per-Protocol-Analyse).

Parameter	***RIXUBIS Erste Crossover-Studie (n=25)***	***RIXUBIS Wiederholungsstudie (n=23)***
$AUC_{0\text{-}72\ h}$ (I.E.h/dl)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Inkrementelle Recovery bei C_{max} (I.E./dl:I.E./kg)[b] Mittel ±SA Median (Bereich)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Halbwertszeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C_{max} (I.E./dl) Mittel ±SA Median (Bereich)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Mittlere Verweilzeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V_{ss} [c] (dl/kg) Mittel ±SA Median (Bereich)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.h)) Mittel ±SA Median (Bereich)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

[a] Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 72 Stunden nach Infusion.
[b] Berechnet als (C_{max} - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{max} der größte Faktor-IX-Messwert nach Infusion ist.
[c] Verteilungsvolumen im Steady-State

Die inkrementelle Recovery 30 Minuten nach Infusion wurde für alle Teilnehmer in der kombinierten Phase-I/III-Studie am Expositionstag 1, an ihren Terminen in Woche 5, 13 und 26 sowie bei Studienbeendigung oder -abbruch, wenn abweichend vom Termin in Woche 26, ermittelt. Die Daten zeigen, dass sich die inkrementelle Recovery über die Zeit gleichbleibend verhält (siehe folgende Tabelle).

	Expositions-tag 1 (n=73)	***Woche 5 (n=71)***	***Woche 13 (n=68)***	***Woche 26 (n=55)***	***Bei Abschluss/ Abbruch der Studie[b] (n=23)***
Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion (I.E./dl: I.E./kg)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	0,79±0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83±0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85±0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89±0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87±0,20 0,89 (0,52-1,32)

[a] Berechnet als (C30min - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C30min der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

[b] Wenn abweichend vom Termin in Woche 26.

Kinder und Jugendliche (zuvor behandelte Patienten unter 12 Jahren)

Alle 23 männlichen Teilnehmer unterzogen sich im nicht blutenden Zustand einer ersten pharmakokinetischen Untersuchung von RIXUBIS als Teil der kombinierten, pädiatrischen Phase-II/III-Studie. Die Teilnehmer wurden in eines von zwei Blutentnahmeschemata randomisiert, um die Belastung häufiger Blutentnahmen für den Einzelnen zu senken. Der Mittelwert (± SA) und Medianwert der RIXUBIS-Dosis in der Gesamt-Analysegruppe (n=23) betrug 75,50 ± 3,016 bzw. 75,25 I.E./kg bei einem Wertebereich zwischen 70,0 und 83,6 I.E./kg. Die pharmakokinetischen Parameter wurden aus den Faktor-IX-Aktivitätswerten berechnet, die jeweils bis zu 72 Stunden nach der Infusion in Blutproben ermittelt wurden.

Die folgende Tabelle enthält die pharmakokinetischen Parameter aller Teilnehmer (Gesamt-Analysegruppe).

Parameter	***< 6 Jahre (n=11)***	***6 – < 12 Jahre (n=12)***	***Alle (n=23)***
AUC_{inf} (I.E.h/dl)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Halbwertszeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32,2)	23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27,4)	25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)
Mittlere Verweilzeit (h) Mittel ±SA Median (Bereich)	30,62 ±3,27 30,08 (26,2-36,2)	25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
V_{ss} [b] (dl/kg) Mittel ±SA Median (Bereich)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Clearance (dl/(kg.h)) Mittel ±SA Median (Bereich)	0,1058 ± 0,01650 0,1050 (0,081-0,144)	0,0874 ± 0,01213 0,0863 (0,069-0,108)	0,0962 ± 0,01689 0,0935 (0,069-0,144)

[a] Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeit 0 bis unendlich.

[b] Verteilungsvolumen im Steady-State

Die inkrementelle Recovery 30 Minuten nach Infusion wurde für alle Teilnehmer in der kombinierten Phase-II/III-Studie bei der ersten pharmakokinetischen Untersuchung (Expositionstag 1), an ihren Terminen in Woche 5, 13 und 26 sowie bei Studienbeendigung oder -abbruch, wenn abweichend vom Termin in Woche 26, ermittelt. Die Daten zeigen, dass sich die inkrementelle Recovery in allen pädiatrischen Altersgruppen über die Zeit gleichbleibend verhält. Siehe die folgenden Tabellen.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, beide pädiatrischen Altersgruppen:

Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion	***PK (ET 1) Alle (n=22)***	***Woche 5 Alle (n=23)***	***Woche 13 Alle (n=21)***	***Woche 26 Alle (n=21)***
(I.E./dl: I.E./kg)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	0,67 ±0,16 0,69 (0,31 – 1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48 – 0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51-1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51-1,01)

[a] Berechnet als (C_{30min} - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{30min} der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, Kinder < 6 Jahren:

Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion	***PK (ET 1) Alle (n=10)***	***Woche 5 Alle (n=11)***	***Woche 13 Alle (n=10)***	***Woche 26 Alle (n=10)***
(I.E./dl: I.E./kg)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	0,59 ± 0,13 0,59 (0,31-0,75)	0,63 ± 0,10 0,6 (0,49-0,80)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,51-0,84)	0,65 ± 0,13 0,61 (0,51-0,84)

[a] Berechnet als (C_{30min} - Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{30min} der Faktor-

IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

Inkrementelle Recovery für RIXUBIS 30 Minuten nach Infusion, Kinder von 6 bis < 12 Jahren:

Inkrementelle Recovery 30 min nach Infusion	***PK (ET 1) Alle (n=12)***	***Woche 5 Alle (n=12)***	***Woche 13 Alle (n=11)***	***Woche 26 Alle (n=11)***
(I.E./dl: I.E./kg)[a] Mittel ±SA Median (Bereich)	0,73 ± 0,16 0,71 (0,51-1,00)	0,73 ± 0,13 0,70 (0,48-0,92)	0,73 ± 0,14 0,70 (0,54 – 1,00)	0,8 ± 0,14 0,78 (0,56-1,01)

[a] Berechnet als (C_{30min} – Faktor IX bei Baseline) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{30min} der Faktor-IX-Messwert 30 Minuten nach Infusion ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

RIXUBIS war in einem Kaninchen-Stase-Modell (Wessler-Test) bei einer Dosis von 750 I.E./kg nicht thrombogen.

RIXUBIS verursachte bis zu einer Dosis von 450 I.E./kg bei Javaneraffen keine klinischen, respiratorischen oder kardiovaskulären Nebenwirkungen.

Es wurden keine Untersuchungen der Karzinogenität oder der Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und die Fötalentwicklung durchgeführt.

RIXUBIS wurde in Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Javaneraffen bis zu 7500 I.E./kg (Einzeldosis) bzw. 750 I.E./kg (wiederholte Verabreichung) gut vertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Saccharose
Mannitol
Natriumchlorid
Calciumchlorid
L-Histidin
Polysorbat 80

Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Für dieses Arzneimittel nur Luer-Lock-Spritzen aus Kunststoff verwenden. Bei manchen Infusionsgeräten kann es infolge von Adsorption des humanen Gerinnungsfaktors IX an deren Innenwänden zu fehlerhafter Dosierung kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Verwendungsstabilität für 3 Stunden bei einer Temperatur nicht über 30°C wurde nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss das rekonstituierte Arzneimittel sofort verbraucht werden, sofern die Rekonstitutionsmethode nicht das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Lagerung nach Rekonstitution in der Verantwortung des Nutzers. Nicht im Kühlschrank lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Pulver mit Stopfen (Butyl-Gummi) und Schnappverschluss, eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit 5 ml Lösungsmittel mit Stopfen (Chlorbutyl-Gummi) und Schnappverschluss sowie ein nadelloses Rekonstitutionsgerät (BAXJECT II).
Packungsgröße 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

RIXUBIS ist intravenös zu verabreichen, nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert wurde.

- Zur Rekonstitution ausschließlich das in der Packung vorhandene Lösungsmittel und Rekonstitutionsgerät (BAXJECT II) verwenden.
- Für die Verabreichung ist eine Spritze mit Luer-Lock erforderlich.
- Nicht verwenden, wenn das BAXJECT II-Gerät, sein steriles Barrieresystem oder seine Verpackung beschädigt sind oder Anzeichen von Verschleiß aufweisen.

Rekonstitution

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Wenn das Arzneimittel im Kühlschrank gelagert ist, nehmen Sie sowohl die RIXUBIS Durchstechflaschen als auch die Lösungsmittelflaschen aus dem Kühlschrank und lassen diese auf Zimmertemperatur (zwischen 15°C und 30°C) kommen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Verschlüsse von Pulver- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen entfernen.
4. Die Stopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine flache, saubere Oberfläche stellen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II-Geräts durch Abziehen der Folie öffnen und dabei nicht die Innenseite berühren (Abb. a). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
6. Die Packung umdrehen und den durchsichtigen Kunststoffdorn durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom BAXJECT II abziehen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II entfernen.
7. Die Lösungsmittelflasche mit aufgesetztem BAXJECT II umdrehen, so dass die Flasche mit dem Lösungsmittel über dem BAXJECT II-Gerät ist. Den weißen Kunststoffdorn durch den Stopfen der Flasche mit dem RIXUBIS-Pulver stechen. Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die RIXUBIS-Flasche gezogen (Abb. c).
8. Den Behälter leicht schwenken, bis sich die gesamte Substanz aufgelöst hat. Das Arzneimittel löst sich schnell auf (innerhalb von 2 Minuten). Darauf achten, dass das RIXUBIS-Pulver vollständig aufgelöst ist, sonst gelangt nicht die vollständige rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter. Rekonstituiertes Arzneimittel vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden.

Abb. a Abb. b Abb. c

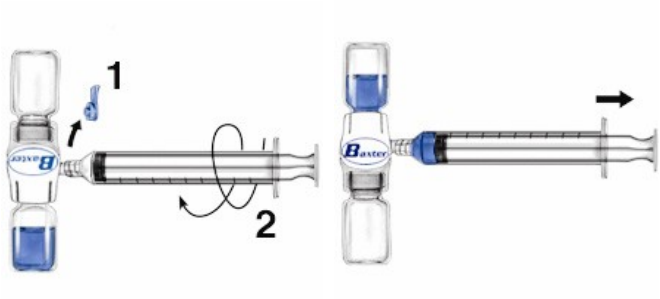
Das zubereitete Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern. Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

Anwendung

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II entfernen. Keine Luft in die Spritze ziehen. Die Spritze am BAXJECT II befestigen (Abb. d).
2. Das System umdrehen (so dass die Durchstechflasche mit der rekonstituierten Lösung oben ist). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen (Abb. e).
3. Die Spritze abnehmen.
4. An der Spritze eine Butterfly-Nadel befestigen. Intravenös injizieren. Die Lösung sollte so langsam verabreicht werden, wie es für den Patienten angenehm ist, nicht schneller als 10 ml/min.

Abb. d Abb. e



Wenn möglich, jede Verwendung von RIXUBIS mit Namen und Chargennummer des Produkts in den Aufzeichnungen (z. B. in Ihr Tagebuch) notieren, um die verwendeten Chargen zu dokumentieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67

A-1221 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/14/970/003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Dezember 2014

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.