I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Injekciós üvegenként névlegesen 500 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia kb. 125 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Injekciós üvegenként névlegesen 1000 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia kb. 250 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Injekciós üvegenként névlegesen 2000 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia kb. 500 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

*rekombináns humán IX-es faktor, kínai hörcsög ováriumsejtekben (CHO – Chinese hamster ovary) rekombináns DNS-technológiával előállítva, 40 kDa-os polietilén-glikolhoz (PEG) kovalensen konjugálva.

Hatáserősségét (Nemzetközi Egység) az Európai Gyógyszerkönyv szerint végzett egyfázisú alvadási teszttel határozzák meg. A Refixia fajlagos aktivitása körülbelül 152 NE/mg fehérje.

A Refixia egy tisztított rekombináns humán IX-es faktor (rFIX) egy 40 kDa-os polietilén-glikollal (PEG), amely szelektíven kapcsolódik jellegzetes N-glikánokhoz az rFIX aktivációs peptidben. A Refixia aktiválásakor az aktivációs peptid a 40 kDa-os polietilén-glikol résszel együtt lehasítódik, hátrahagyva a natív aktivált IX-es faktor molekulát. A Refixia injekcióban az rFIX elsődleges aminosav sorrendje azonos a human plazma eredetű IX-es faktor Ala148 allél formájával. Sem a sejtkultúrához, sem a tisztítás, illetve konjugálás során, sem a készítmény végső formulálásához nem használnak humán vagy állati eredetű adalékanyagot.

Ismert hatású segédanyag
Kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátrium injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér vagy törtfehér színű.

Az oldószer tiszta és színtelen.

pH: 6,4.

Ozmolalitás: 272 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

B típusú hemofíliában (IX-es faktor congenitalis hiánya) szenvedő 12 éves és annál idősebb betegek vérzésének kezelésére és megelőzésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hemofília kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell végezni.

Korábban nem kezelt betegek
A Refixia biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegeknél még nem igazolták.

A kezelés monitorozása
Dózismódosítás céljából nem szükséges a IX-es faktor aktivitási szintjének rutinszerű monitorozása. A klinikai vizsgálati programban nem végeztek dózismódosítást. A IX-es faktor egyensúlyi átlagos minimális szintje minden korcsoportban 15% fölött volt, a részleteket lásd az 5.2 pontban.

Mivel a polietilén-glikol (PEG) interferál az egyfázisú alvadási tesztben a különféle aPTI reagensekkel, monitorozás szükségessége esetén kromogén vizsgálat (pl. Rox Factor IX vagy Biophen) alkalmazása javasolt. Ha kromogén vizsgálat nem áll rendelkezésre, akkor a Refixia injekcióval való használatra minősített aPTI reagenssel (pl. Cephascreen) javasolt egyfázisú alvadási tesztet végezni. A módosított, hosszú hatású faktorkészítményekről ismert, hogy az egyfázisú alvadási tesztek eredménye nagyban függ a használt aPTI reagenstől és az alkalmazott referencia standardtól. A Refixia esetében néhány reagens a IX-es faktor aktivitásának alulbecslését (30–50%) okozza, míg a legtöbb szilícium-dioxid tartalmú reagens súlyos (több mint 400%-os) túlbecslést okoz. Ezért a szilícium-dioxid tartalmú reagensek kerülendők. Ha sem kromogén vizsgálat, sem minősített egyfázisú alvadási teszt nem áll rendelkezésre helyben, akkor referencia-laboratórium igénybevétele javasolt.

Adagolás
Az alkalmazott IX-es faktor egységeinek számát Nemzetközi Egységben (NE) fejezik ki, melyet a WHO jelenlegi, IX-es faktor készítményekre vonatkozó standardjához (hitelesítő mintájához) viszonyítva határoznak meg. A plazma IX-es faktor aktivitását vagy (a normál humán plazmához viszonyítva) százalékban, vagy (a plazma IX-es véralvadási faktorra vonatkozó nemzetközi standardjához viszonyítva) Nemzetközi Egységben fejezik ki.

Profilaxis
40 NE/ttkg hetente egyszer.
Az egyéni vérzési tendencia és az elért IX-es faktorszintek alapján lehet mérlegelni az adag és az egyes adagok közötti időtartam módosítását. A heti 40 NE/kg adagolási rezsimmel elért minimális szintek összefoglalása az 5.2 pontban található.

Azoknak a betegeknek, akik megelőzés céljából alkalmazzák a készítményt, és elfelejtik egy adag beadását, javasolt a kihagyott adagot beadni, amint felfedezik a mulasztást, majd a szokásos heti egyszeri adagolási rendet folytatni. Kétszeres adag beadása kerülendő.

Szükség esetén történő kezelés
A szubsztitúciós terápia adagja és időtartama a vérzés helyétől és erősségétől függ, a vérzéses epizódokban alkalmazandó adagolási útmutatást lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat: Vérzéses epizódok kezelése Refixia injekcióval

A vérzés mértéke	A Refixia javasolt dózisa (NE/ttkg)	Adagolási ajánlás
Korai haemarthrosis, izomvérzés vagy szájüregi vérzés. Nagyobb kiterjedésű haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma.	40	Egyszeri adag javasolt.
Súlyos vagy életveszélyes vérzések.	80	További 40 NE/ttkg-os adagok adhatók.

Műtét
Műtét esetén a dózis nagysága és az adagolás gyakorisága az adott eljárástól és a helyi gyakorlattól függ. A 2. táblázatban általános ajánlások szerepelnek.

2. táblázat: Műtét esetén történő kezelés Refixia injekcióval

Műtéti beavatkozás típusa	Javasolt dózis (NE/ttkg)	Adagolási ajánlás
Kisebb műtét, beleértve a foghúzást is.	40	Szükség esetén további adagok adhatók.
Nagyműtét.	80	Műtét előtti dózis.
	40	Mérlegelendő a műtét utáni első hétben két 40 NE/ttkg-os adag (1–3 napos időközzel történő) beadása. Az első hét után, a Refixia hosszú felezési ideje miatt, a műtét utáni időszakban az adagolás gyakorisága heti egyszeri alkalomra módosítható a vérzés megszűnéséig és a gyógyulás bekövetkeztéig.

Gyermekek és serdülők
Az adagolási ajánlás (12–18 éves) serdülők esetében megegyezik a felnőttekével: 40 NE/ttkg. A Refixia hosszú távú biztonságosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja
Intravénás alkalmazásra.

A Refixia injekcióhoz való port a hisztidin oldószerrel történő feloldás után intravénás bólus injekcióként kell beadni néhány perc alatt. A beadás sebességét a beteg közérzete alapján kell meghatározni, de az nem haladhatja meg a 4 ml/perc sebességet.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Öninjekciózás vagy gondozó általi beadás esetén megfelelő oktatás szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hörcsögfehérjével szembeni ismert allergiás reakció.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység
A Refixia injekcióval szemben allergiás túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek. A készítmény nyomokban hörcsögfehérjét tartalmaz. A betegeket azzal a tanáccsal kell ellátni, hogy a túlérzékenység tüneteinek jelentkezésekor azonnal függesszék fel a készítmény alkalmazását, és lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, köztük a bőrkiütésről, a testszerte jelentkező csalánkiütésről, a mellkasi szorításról, a sípoló légzésről, a hypotensióról és az anaphylaxiáról.

Sokk esetén a sokkra vonatkozó standard orvosi kezelést kell alkalmazni.

Inhibitorok
A humán IX-es véralvadási faktor (rDNS) készítményekkel végzett ismételt kezelés után a betegeket monitorozni kell a neutralizáló antitestek (inhibitorok) kialakulására vonatkozóan, amit a megfelelő biológiai vizsgálat segítségével, Bethesda Egységben (BE) kell számszerűsíteni.

A szakirodalomban olvashatók olyan beszámolók, melyek szerint korreláció áll fenn a IX-es faktor elleni inhibitorok előfordulása és az allergiás reakciók között. Ezért allergiás reakciókat tapasztaló betegeknél meg kell vizsgálni inhibitor jelenlétét. Figyelembe kell venni, hogy a IX-es faktor ellen inhibitorral rendelkező betegek, a IX-es faktorral végzett újabb provokáció esetén az anaphylaxia fokozott kockázatának lehetnek kitéve.

A IX-es faktor készítményekhez kapcsolódó allergiás reakciók kockázata miatt a IX-es faktor első alkalmazását a kezelőorvos döntése alapján olyan orvosi megfigyelés mellett kell végezni, ahol az allergiás reakciók megfelelő ellátása biztosítható.

Reziduális IX-es faktor aktivitási szint esetén interferencia léphet fel az inhibitorok tesztelésére irányuló Nijmegen szerint módosított Bethesda-vizsgálat végrehajtásakor. Ezért előhevítés lépés vagy kimosás ajánlott az alacsony titerű inhibitorok észlelésének biztosításához.

Thromboembolisatio
Ha a készítményt májbetegnek, újszülöttnek, thromboticus jelenségek vagy disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) kockázatának kitett betegnek, illetve műtét után adják be, a thromboticus szövődmények potenciális kockázata miatt meg kell kezdeni a thromboticus és consumptiós coagulopathia korai jeleinek klinikai monitorozását a megfelelő biológiai tesztek elvégzésével. Ezekben a helyzetekben a Refixia kezelés előnyeit ezeknek a szövődményeknek kockázataival szemben kell mérlegelni.

Cardiovascularis esemény
Eleve fennálló cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a IX-es faktorral végzett szubsztitúciós kezelés fokozhatja a cardiovascularis kockázatot.

Katéterrel kapcsolatos szövődmények
Ha egy centrális vénába vezetett eszközre (central venous access device – CVAD) van szükség, a centrális vénába vezetett eszközzel kapcsolatos szövődmények kockázatát, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a katéterhelynél kialakuló thrombosis kockázatát mérlegelni kell.

Gyermekek és serdülők
A Refixia nem javallott (12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél történő alkalmazásra. A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és (12–18 éves) serdülőkre egyaránt vonatkoznak.

Nátriumtartalom
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében „nátrium-mentes”.

Az alkalmazás dokumentálása
Kifejezetten javasolt, hogy minden alkalommal, amikor a Refixia beadásra kerül egy betegnek, a készítmény nevét és a gyártási tétel számát feljegyezzék, hogy rendelkezésre álljon nyilvántartás az egyes betegeknek beadott gyógyszer gyártási tételének számáról.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Nem számoltak be a humán IX-es véralvadási faktor (rDNS) készítmények és egyéb gyógyszerek kölcsönhatásáról.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A IX-es faktorral nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. A B típusú hemofília nők körében való ritka előfordulása miatt a IX-es faktor terhesség és szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban tapasztalatok nem állnak rendelkezésre. Ezért a IX-es faktort terhes vagy szoptató nőknek csak kifejezett indikáció esetén szabad adni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Refixia nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Rekombináns IX-es faktor készítmények alkalmazásakor ritkán megfigyeltek túlérzékenységet vagy allergiás reakciókat (ide tartozik az angiooedema, az infúziós területen égető vagy szúró érzés, hidegrázás, bőrpír, testszerte jelentkező csalánkiütés, fejfájás, bőrkiütés, hypotensio, letargia, émelygés, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorítás, bizsergés, hányás, sípoló légzés), ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiává fejlődhet (ideértve a sokkot is). Egyes esetekben ezek a reakciók súlyos anaphylaxiáig progrediáltak, ami a IX-es faktor elleni inhibitorok kialakulásával szoros időbeli összefüggést mutatott (lásd még 4.4 pont). Azoknál a B típusú hemofíliában szenvedő betegeknél, akiknél IX-es faktor elleni inhibitorok és az anamnesisben allergiás reakciók fordultak elő, immuntolerancia-indukció megkísérlését követően kialakult nephrosis szindrómáról számoltak be.

Nagyon ritkán túlérzékenységi reakció formájában megnyilvánuló, hörcsögfehérjével szembeni antitest-termelődést figyeltek meg.

A B típusú hemofíliában szenvedő betegeknél a IX-es faktorral szemben antitestek (inhibitorok) képződhetnek. Ha ilyen inhibitor jelenik meg, az elégtelen klinikai válasz képében nyilvánul meg. Ebben az esetben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy szakosodott hemofília központtal.

IX-es faktor készítmények alkalmazását követően fennáll a thromboemboliás események potenciális kockázata, ami alacsony tisztasági fokú készítmények esetében magasabb. Alacsony tisztasági fokú IX-es faktor készítmények alkalmazása myocardialis infarctus, disszeminált intravascularis coagulatio, vénás thrombosis és pulmonalis embolia eseteivel társult. A Refixia injekcióhoz hasonló, nagy tisztasági fokú, IX-es faktor készítmények alkalmazása ritkán társul ilyen mellékhatásokkal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszer adatbázisa (szervrendszer és preferált megnevezés) alapján készült.

Az előfordulási gyakoriságokat a következő konvenció szerint értékelték: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).
Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A befejezett klinikai vizsgálatokban összesen 115, közepes vagy súlyos B típusú hemofíliában szenvedő, korábban már kezelt férfi beteg kapott Refixia injekciót, összesen 170 beteg-év időtartamban.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások gyakorisága

Szervrendszer	**Mellékhatás**	**Gyakoriság**
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység Anaphylaxia Inhibitorok	Nem gyakori Nem ismert Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Viszketés*	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség Hőhullámok Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók**	Gyakori Nem gyakori Gyakori

*A viszketés fogalmába beletartozik a viszketés és a fülviszketés is.
**Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókba beletartoznak a következők: fájdalom az injekció beadásának helyén, fájdalom az infundálás helyén, duzzanat az injekció beadásának helyén, erythema az injekció beadásának helyén és kiütés az injekció beadásának helyén.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Egy korábban még nem kezelt betegekkel jelenleg zajló vizsgálatban anaphylaxia lépett fel IX-es faktor elleni inhibitorok kialakulásával szoros időbeli összefüggésben, a Refixia injekcióval történt kezelést követően. Nem áll rendelkezésre elégséges adat a korábban nem kezelt betegeknél előforduló inhibitor incidencia megítélésére.

Gyermekek és serdülők
A Refixia 12 éves és annál idősebb betegek számára javallott. A Refixia biztonságossági profilja a korábban már kezelt (12–18 éves) serdülő és felnőtt betegek között nem mutatott eltérést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 169 NE/ttkg mértékű túladagolásokról számoltak be. Nem számoltak be a túladagolásokhoz társuló tünetekről.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek, IX-es véralvadási faktor, ATC kód: B02BD04.

Hatásmechanizmus
A Refixia egy tisztított rekombináns humán IX-es faktor (rFIX) a fehérjéhez konjugált 40 kDa-os polietilén-glikollal (PEG). A Refixia átlagos molekulatömege kb. 98 kDa, önmagában a fehérjerész molekulatömege pedig 56 kDa. A Refixia aktiválódásakor az aktivációs peptid a 40 kDa-os polietilén-glikol résszel együtt lehasítódik, hátrahagyva a natív aktivált IX-es faktor molekulát.

A IX-es faktor egy egyláncú glikoprotein. K-vitamin függő véralvadási faktor, amely a májban szintetizálódik. A IX-es faktort a XIa faktor illetve a VII-es faktor és a szöveti faktor komplexe aktiválja. Az aktivált IX-es faktor az aktivált VIII-as faktorral együtt aktiválja a X-es faktort. Az aktivált X-es faktor alakítja a protrombint trombinná. Majd a trombin a fibrinogént fibrinné alakítja, és kialakul a véralvadék. A B típusú hemofília a IX-es faktor alacsony szintje miatt kialakuló, nemhez kötött, öröklődő véralvadási zavar, és az ízületekben, izmokban vagy a belső szervekben spontán módon vagy baleset vagy műtéti trauma következében kialakuló erős vérzést okoz. A faktorpótló kezelés következtében a IX-es faktor plazmaszintje növekszik, ezáltal a faktorhiány időlegesen korrekcióra kerül, és javul a vérzéshajlam is.

Klinikai hatásosság
A befejezett klinikai vizsgálati program egy 1. fázisú vizsgálatot és négy 3. fázisú, több vizsgálóhelyen végzett, nem kontrollos vizsgálatot tartalmazott.

Megelőzés
Az összes korosztályt felölelően ötvennégy beteget kezeltek 40 NE/ttkg heti profilaktikus dózissal, akik közül 23 betegnek (43%) nem volt vérzéses epizódja.

Pivotális vizsgálat
A pivotális vizsgálatban 74 serdülő (13–17 éves), illetve felnőtt (18–65 éves), korábban már kezelt beteg vett részt. A vizsgálatban volt egy nyílt kar, ahol kb. 28 hétig szükség szerinti kezelést alkalmaztak, és volt két profilaktikus kezelést alkalmazó kar, amelyekben egyszeresen vak randomizálás után, kb. 52 héten át, vagy heti egyszeri 10 NE/ttkg, vagy heti egyszeri 40 NE/ttkg dózist kaptak a betegek. A 10 NE/ttkg és a 40 NE/ttkg dózisú kezeléseket összehasonlítva az egy évre vetített vérzési gyakoriságot a 40 NE/ttkg kezelési karban 49%-kal alacsonyabbnak találták, mint a 10 NE/ttkg-os kar vérzési gyakoriságát ($p<0,05$; 95% CI: 5%, 73%)

A medián (interkvartilis tartomány) teljes éves vérzési gyakoriság (ABR – Annual Bleeding Rate) a heti egyszeri 40 NE/ttkg profilaktikus dózissal kezelt (13–65 éves) betegek esetében 1,04 (0,00; 4,01) volt; a traumás ABR 0,00 (0,00; 2,05), az ízületi ABR 0,97 (0,00; 2,07) és a spontán ABR 0,00 (0,00; 0,99) volt.
Megjegyzendő, hogy a különböző faktorkoncentrátumok mellett, illetve a különböző klinikai vizsgálatokban kapott ABR értékek nem hasonlíthatók össze.

Ebben a serdülő és felnőtt betegekkel végzett pivotális vizsgálatban a 40 NE/ttkg dózisú profilaktikus kezelési kar 29 betege közül 16 betegnél 70 áttöréses vérzéses epizód fordult elő. Az áttöréses vérzések kezelésének teljes eredményességi aránya 97,1% volt (67 eset a kiértékelt 69 vérzésből). A 70 vérzéses epizód közül összesen 69 epizódot (98,6%) kezeltek egyetlen injekcióval. Enyhe vagy közepes vérzések esetén a vérzéses epizódokat 40 NE/ttkg dózisú Refixia injekcióval kezelték.

A kezelt 29 felnőtt és serdülő beteg közül 13 beteget (20 célízület) kezeltek egy évig, heti egyszeri, 40 NE/ttkg profilaktikus dózissal. Ezen 20 ízület közül tizennyolc ízületet (90%) a vizsgálat végén már nem minősítettek célízületnek.

Szükség esetén történő kezelés
A pivotális vizsgálatban volt egy nem randomizált kar, amelyben 15 beteg kapott szükség szerinti kezelést 40 NE/ttkg dózisban enyhe és közepes vérzések esetén, illetve 80 NE/ttkg dózisban a súlyos vérzések esetén. A vérzések kezelésének teljes eredményességi aránya (definíció szerint kiváló vagy jó) 95% volt; a vérzések 98%-át egy vagy két injekcióval kezelték.

Gyermekek és serdülők
A Refixia alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javallott (a gyermekeknél történő alkalmazással kapcsolatos információkat lásd a 4.2 pontban).

Az egyik klinikai vizsgálatban 25 olyan, korábban már kezelt gyermekgyógyászati (0–12 éves) beteg is részt vett, akik heti egyszeri 40 NE/ttkg profilaktikus dózist kaptak.

A 0–12 éves gyermekek körében a medián (interkvartilis tartomány) egy évre vetített vérzési gyakoriság 1,0 (0,00; 2,06), a spontán vérzési gyakoriság pedig 0,00 (0,00; 0,00) volt.

Gyermekgyógyászati betegek körében a vérzések kezelésének teljes eredményességi aránya (definíció szerint kiváló vagy jó) 93% volt (42 vérzésből 39); 36 vérzést (86%) 1 injekcióval, 5 vérzést (12%) pedig 2 Refixia injekcióval kezeltek sikeresen.

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez a Refixia korábban nem kezelt betegek körében történő vizsgálatának befejezését illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Teljes vérzéscsillapítási hatásosság
A vérzéses epizódokat 40 NE/ttkg dózisú Refixia injekcióval kezelték enyhe vagy közepes vérzések esetén, illetve 80 NE/ttkg dózist adtak súlyos vérzésekre; és egyetlen vérzést minősítettek súlyosnak. A vérzéscsillapítás hatásosságának átfogó értékelését otthoni kezelés esetén a beteg vagy a gondviselő, egészségügyi szakember felügyelete alatt zajló kezelés esetén pedig a vizsgálóorvos végezte egy 4 pontos skála segítségével: kiváló, jó, közepes vagy gyenge. A vérzések kezelésének teljes eredményességi aránya (definíció szerint kiváló vagy jó) 93% volt (591-ből 551 eset). A 105 beteg közül 79 betegnél (75%) megfigyelt 597 kezelt vérzésből 521 vérzést (87%) 1 injekcióval, és 60 vérzést (10%) 2 Refixia injekcióval kezeltek sikeresen.

A vérzéses epizódok kezelésének eredményességi aránya és a szükséges dózisok függetlenek voltak a vérzés helyétől. A vérzéses epizódok kezelésének eredményességi aránya attól sem függött, hogy a vérzés traumás vagy spontán eredetű volt-e.

Műtét
Három vizsgálatban (melyek közül az egyik vizsgálat kifejezetten a műtétekre irányult) összesen 15 nagyműtét és 26 kisebb műtét fordult elő (a betegek életkora 13 és 56 év között volt). A Refixia műtét alatti vérzéscsillapító hatását 100%-os eredményességi aránnyal igazolták a vizsgálatokban szereplő 15 nagyműtét során. Az összes kiértékelt kisebb műtét sikeres volt.

Egy vizsgálatban, amely kifejezetten a sebészeti alkalmazást értékelte, a hatásossági elemzésben 13 nagyműtét volt 13 korábban már kezelt felnőtt, illetve serdülő beteggel. Az eljárások között 9 ortopédiai, 1 emésztőrendszeri és 3 szájüregi műtét szerepelt. A betegek a műtét napján, még a beavatkozás előtt kaptak egy 80 NE/ttkg dózisú injekciót, majd a műtét utáni időszakban 40 NE/ttkg dózisú injekciókat kaptak. A beavatkozás előtt adott 80 NE/ttkg dózisú Refixia injekció hatásos volt, és egyetlen betegnek sem kellett további dózist beadni a műtét napján. A műtét utáni időszakban az 1-6. nap között beadott további 40 NE/ttkg dózisok számának mediánértéke 2,0 volt, míg a 7–13. nap között a mediánérték 1,5 volt. Az átlagos teljes Refixia felhasználás a műtét alatt és után 241 NE/ttkg volt (tartomány: 81–460 NE/ttkg).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Refixia injekciónak hosszabb a felezési ideje, mint a módosítatlan IX-es faktornak. A Refixia összes farmakokinetikai vizsgálatát korábban már kezelt B típusú hemofíliában szenvedő (IX-es faktor ≤2%), betegek körében végezték. A plazmaminták elemzését egyfázisú alvadási teszttel végezték.

A 4. táblázatban szerepelnek az egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikai paraméterek serdülők és felnőttek esetén.

4. táblázat: A Refixia (40 NE/ttkg) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei serdülők és felnőttek esetében (mértani közép [CV%]).

Farmakokinetikai paraméter	**13–17 évesek N=3**	**≥18 évesek N=6**
Felezési idő ($t_{1/2}$) (óra)	103 (14)	115 (10)
Növekményes hasznosulás (IR) (NE/ml per NE/ttkg)	0,018 (28)	0,019 (20)
$AUC_{0–168h}$ (NE*óra/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/óra/ttkg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Átlagos tartózkodási idő (MRT) (óra)	144 (15)	158 (10)
Megoszlási térfogat (Vss) (ml/ttkg)	61 (31)	66 (12)
IX-es faktor aktivitás 168 órával a beadás után (NE/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance: testtömeggel korrigált clearance; Növekményes hasznosulás: növekményes hasznosulás 30 perccel a beadás után, Megoszlási térfogat: testtömeggel korrigált megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban. CV: variációs koefficiens.

Az egyensúlyi farmakokinetikai szakban kiértékelt összes beteg esetében a IX-es faktor aktivitási szintje magasabb volt 0,24 NE/ml értéknél 168 órával a beadás után, heti egyszeri 40 NE/ttkg dózis mellett.

Az 5. táblázat a Refixia egyszeri dózisának farmakokinetikai paramétereit sorolja fel, életkor szerint. A Refixia alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javallott.

5. táblázat: A Refixia egyszeri 40 NE/ttkg dózisának farmakokinetikai paraméterei életkor szerint (mértani közép [CV%]).

Farmakokinetikai paraméter	**0–6 évesek N=12**	**7–12 évesek N=13**	**13–17 évesek N=3**	**≥18 évesek N=6**
Felezési idő ($t_{1/2}$) (óra)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Növekményes hasznosulás (IR) (NE/ml per NE/ttkg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
AUC_{inf} (NE*óra/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance (CL) (ml/óra/ttkg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)

Farmakokinetikai paraméter	0–6 évesek N=12	7–12 évesek N=13	13–17 évesek N=3	≥18 évesek N=6
Átlagos tartózkodási idő (MRT) (óra)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Megoszlási térfogat (Vss) (ml/ttkg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
IX-es faktor aktivitás 168 órával a beadás után (NE/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance: testtömeggel korrigált clearance; Növekményes hasznosulás: növekményes hasznosulás 30 perccel a beadás után, Megoszlási térfogat: testtömeggel korrigált megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban. CV: variációs koefficiens.

Amint várható volt, a testtömeggel korrigált clearance a gyermek- és a serdülőkorú betegek esetében magasabb volt, mint felnőttek esetében. Nem volt szükség a dózis módosítására a gyermek-, illetve a serdülőkorú betegek esetében a klinikai vizsgálatok során.

Egyensúlyi állapotban az átlagos minimális szinteket a 6. táblázat mutatja be; a heti egyszeri 40 NE/ttkg dózissal kezelt összes beteg egyensúlyi állapotában, a 8 hetente történő összes mérés alapján (a mérések mindig a következő dózis beadása előtt történtek). A Refixia alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javallott.

6. táblázat: A 40 NE/ttkg dózisú Refixia minimális szintjeinek* átlaga egyensúlyi állapotban

	0–6 évesek N=12	7–12 évesek N=13	13–17 évesek N=9	18–65 évesek N=20
A IX-es faktor minimális szintjének becsült átlaga (NE/ml) (95% CI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

* A IX-es faktor minimális szintje: a következő heti dózis beadása előtt (5–10 nappal az előző dózis beadása után) mért IX-es faktor aktivitás egyensúlyi állapotban.

A farmakokinetikát 16 felnőtt és serdülőkorú betegnél vizsgálták, akik közül 6 betegnek volt normális testtömege (BMI: 18,5–24,9 kg/m^2) 10 beteg pedig túlsúlyos volt (BMI: 25–29,9 kg/m^2). Nem volt látható különbség a farmakokinetikai profilban a normál testtömegű és a túlsúlyos betegek között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a beadást követően 3 órával jelentkező és 1 órán belül elmúló enyhe és átmeneti testremegést észleltek. A fenti testremegéseket a Refixia olyan dózisainál (3750 NE/ttkg) észlelték, amelyek több mint 90-szer magasabbak voltak, mint az ajánlott humán dózis (40 NE/ttkg). A remegés hátterében álló mechanizmust nem azonosították. Klinikai vizsgálatokban nem számoltak be remegésről.

A patkányokkal és majmokkal végzett hagyományos farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban aggály nem várható.

Patkányokkal és majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban immunhisztokémiai festéssel 40 kDa-os polietilén-glikolt (PEG-et) mutatták ki az agyban, a plexus choroideus epitheliális sejtjeiben. Ehhez a lelethez nem társult szövetkárosodás vagy rendellenes klinikai jel.

Az egereken és patkányokon végzett eloszlási és kiválasztási vizsgálatokban a Refixia 40 kDa-os polietilén-glikol része általánosan eloszlott a szervekbe és eliminálódott azokból, és kiválasztódott a plazmán keresztül (44–56%-ban) a vizeletbe és (28–50%-ban) a székletbe. Az eloszlási vizsgálatokban megfigyelt (15–49 napos) terminális felezési idők felhasználásával készült modellezett adatok alapján a 40 kDa-os polietilén-glikol rész 1–2 éves kezelést követően fogja elérni az összes humán szövetben az egyensúlyi állapothoz tartozó szinteket.

Nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a Refixia karcinogén potenciáljának értékelésére, illetve a Refixia genotoxicitásra, termékenységre, fejlődésre vagy reprodukcióra kifejtett hatásának értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por
Nátrium-klorid
Hisztidin
Szacharóz
Poliszorbát 80
Mannit
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)

Oldószer
Hisztidin
Injekcióhoz való víz
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, és a mellékelt hisztidin oldószeren kívül más infúziós oldatban nem szabad feloldani.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan készítmény
2 év. A felhasználhatósági időtartamon belül egy egyszeri 6 hónapot nem meghaladó időtartamig lehet a Refixia készítményt legfeljebb 30°C-on tárolni. Ha a készítményt egyszer már kivették a hűtőszekrényből, tilos azt hűtőszekrénybe újra visszatenni! Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten tárolás kezdetét a készítmény dobozára.

Feloldás után

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása hűtőszekrényben (2°C – 8°C-on) történő tárolás esetén 24 órán át, valamint szobahőmérsékleten (≤ 30°C) történő tárolás esetén 4 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a feloldott készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel rögtön, akkor a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és a tárolási körülményekért a felhasználó felelős, és rendszerint ez az időtartam szobahőmérsékleten (≤ 30°C) történő tároláskor nem ajánlott, hogy több legyen, mint 4 óra vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) való tároláskor 24 óra, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.
A gyógyszer szobahőmérsékleten történő tárolására és feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy doboz tartalma:
- 1 port tartalmazó (I-es típusú) injekciós üveg klór-butil gumidugóval
- 1 steril injekciós üveg-adapter a feloldáshoz
- 1 db 4 ml hisztidin oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő, polipropilén ujjtámasszal, bróm-butil gumidugattyúval és lepattintható fedéllel, ami alatt (bróm-butil) gumidugó található
- 1 (polipropilén) dugattyúszár.

1 db-os kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A por fecskendőben lévő oldószerrel való feloldása után a Refixia injekciót intravénásan kell beadni. Feloldás után az oldat tiszta és színtelen folyadék, és részecskék nem láthatók benne. Beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy a feloldott gyógyszer nem tartalmaz-e részecskéket és nem színeződött-e el. Ne használja fel az oldatot, ha zavaros vagy csapadék van benne.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztatóban.

A beadás sebességét a beteg közérzete alapján kell meghatározni, de az nem haladhatja meg a 4 ml/perc sebességet.

Szükség lesz továbbá egy infúziós szerelékre (csővezetékre és szárnyas tűre), steril alkoholos törlőkre, gézpárnákra és tapaszokra is. Ezeket az eszközöket a Refixia csomag nem tartalmazza.

Mindig aszeptikus körülmények között kell eljárni.

<u>Megsemmisítés</u>
Injektálás után biztonságos módon dobja ki a fecskendőt az infúziós szerelékkel, és az injekciós üveget az injekciós üveg-adapterrel.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Novo Nordisk A/S
Brennum Park
DK-3400 Hillerød
Dánia

Novo Nordisk A/S
Hagedornsvej 1
DK-2820 Gentofte
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.
A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Az agy plexus choroideusában és más szövetekben/szervekben végbemenő PEG felhalmozódás potenciális hatásának vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának megegyezés szerinti protokoll alapján egy olyan engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatot kell lefolytatnia és annak eredményeit benyújtania, amelynek adatai hemofíliában szenvedő betegek regiszteréből származnak.	A vizsgálat eredményeinek benyújtása: 2028. 2. negyedév.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol
(rekombináns IX-es véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Por: 500 NE béta-nonakog-pegol (feloldás után kb. 125 NE/ml),

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por:
nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, poliszorbát 80, mannit, nátrium-hidroxid, sósav.

Oldószer: hisztidin, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A csomagolás tartalma: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 4 ml oldószer előretöltött fecskendőben, 1 db dugattyúszár és 1 db injekciós üveg-adapter.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Egyszeri, legfeljebb 6 hónapos időtartamig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on).
Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

refixia 500 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 500 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol
(rekombináns IX-es véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Por: 1000 NE béta-nonakog-pegol (feloldás után kb. 250 NE/ml),

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por:
nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, poliszorbát 80, mannit, nátrium-hidroxid, sósav.

Oldószer: hisztidin, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A csomagolás tartalma: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 4 ml oldószer előretöltött fecskendőben, 1 db dugattyúszár és 1 db injekciós üveg-adapter.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Egyszeri, legfeljebb 6 hónapos időtartamig, tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on).
Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

refixia 1000 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 1000 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol
(rekombináns IX-es véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Por: 2000 NE béta-nonakog-pegol (feloldás után kb. 500 NE/ml),

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por:
nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, poliszorbát 80, mannit, nátrium-hidroxid, sósav.

Oldószer: hisztidin, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A csomagolás tartalma: 1 port tartalmazó injekciós üveg, 4 ml oldószer előretöltött fecskendőben, 1 db dugattyúszár és 1 db injekciós üveg-adapter.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Egyszeri, legfeljebb 6 hónapos időtartamig, tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on).
Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

refixia 2000 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 2000 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Oldószer a Refixia injekcióhoz

Hisztidin oldat

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
béta-nonakog-pegol

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Refixia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Refixia alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Refixia injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Refixia injekciót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Refixia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Refixia?
A Refixia hatóanyaga a béta-nonakog-pegol, és ez egy hosszú hatástartamú rekombináns IX-es véralvadási faktor készítmény. A IX-es faktor a vérben természetesen előforduló fehérje, mely elősegíti a vérzés elállítását.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Refixia?
A Refixia injekciót B típusú hemofíliában (veleszületett IX-es faktor hiány) szenvedő 12 éves és annál idősebb betegeknél vérzések kezelésére és megelőzésére alkalmazzák.

A B típusú hemofíliában szenvedő betegeknél a IX-es faktor hiányzik vagy nem működik megfelelően. A Refixia helyettesíti ezt a hibás vagy hiányzó IX-es faktort, és a vérzés helyén segíti a véralvadást. Amikor Ön vérzik, a Refixia aktiválódik a vérében, hogy IX-es faktort képezzen.

2. Tudnivalók a Refixia alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Refixia injekciót:
- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hörcsögfehérjékre.

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a gyógyszer alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Allergiás reakciók és ellenanyagok kialakulása
A Refixia injekció alkalmazása során ritkán hirtelen jelentkező, súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxiás reakció) fordulhat elő. Azonnal hagyja abba az injekció alkalmazását és forduljon kezelőorvosához vagy vegye igénybe a sürgősségi betegellátást, ha allergiás reakció jeleit észleli, amilyenek például a következők: bőrkiütés; csalánkiütés; pattanás; viszketés nagy bőrfelületen; az ajkak, a nyelv, az arc vagy a kezek kipirosodása és/vagy duzzanata; légzési vagy nyelési nehézség; légszomj; sípoló légzés; mellkasi szorítás; hideg, sápadt bőr; szapora szívverés és/vagy szédülés.

Ilyen reakciók esetén azonnali orvosi kezelésre lehet szüksége. Kezelőorvosa vérvételt kérhet annak ellenőrzésére, hogy az Ön szerveztében kialakultak-e a IX-es faktor elleni gátlótestek (semlegesítő ellenanyagok), mert az allergiás reakciók megjelenésekor ilyen ellenanyagok is kialakulhatnak a gyógyszerrel szemben. Ha az Ön szervezetében ilyen ellenanyagok vannak, egy jövőbeni IX-es faktor készítménnyel végzendő kezelés alatt fokozott lehet a kockázata a hirtelen és súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxiás reakció) kialakulásának.

A IX-es faktor készítményekhez kapcsolódó allergiás reakciók kockázata miatt az első Refixia injekciót olyan egészségügyi intézményben vagy egészségügyi szakemberek jelenlétében kell végezni, ahol szükség esetén az allergiás reakciók megfelelő orvosi ellátása biztosítható.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a vérzés nem áll el a várt módon, vagy ha jelentősen több Refixia injekciót kell használnia egy vérzés elállításához. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog kérni annak ellenőrzésére, hogy az Ön szerveztében kialakultak-e a Refixia elleni gátlótestek (semlegesítő ellenanyagok). A gátlótestek kialakulásának kockázata akkor a legmagasabb, ha Önt korábban még nem kezelték IX-es faktor készítményekkel (pl. kisgyermekek esetében).

Vérrögök
Közölje kezelőorvosával, ha az alábbiak valamelyike érvényes Önre, mert a Refixia injekcióval történő kezelés során magasabb a vérrögképződés kockázata:
- Nemrégiben műtötték.
- Más súlyos betegsége van, pl. májbetegség, szívbetegség vagy rákbetegség.
- Szívbetegségre hajlamosító tényezői vannak, például magas vérnyomás, túlsúly vagy dohányzás.

Vesebetegség (nefrózis szindróma)
Ritka esetben, IX-es faktor készítmény nagy adagban történő alkalmazása után egy nefrózis szindrómának nevezett különleges vesebetegség alakulhat ki azoknál a B típusú hemofíliában szenvedő betegeknél, akiknél IX-es faktor elleni gátlótestek vannak jelen és korábban allergiás reakciókat tapasztaltak.

Katéterrel kapcsolatos problémák
Ha Ön centrális vénába vezetett eszközzel rendelkezik („centrálvénás kanül”), akkor a katéternél fertőzés léphet fel, vagy vérrögök alakulhatnak ki.

Egyéb gyógyszerek és a Refixia
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Refixia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Refixia nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Refixia nátriumot tartalmaz
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz lényegében „nátrium-mentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Refixia injekciót?

A Refixia injekcióval történő kezelést a B típusú hemofília kezelésben jártas orvos kezdi el. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos a Refixia alkalmazásának módjában, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezelőorvosa fogja kiszámítani, hogy Önnek mekkora adagra van szüksége. Az adag egyrészt az Ön testsúlyától, másrészt attól függ, hogy milyen célra fogják alkalmazni a gyógyszert.

A vérzés megelőzése
A Refixia adagja testsúlykilogrammonként 40 nemzetközi egység (NE). Ezt heti egyszeri injekció formájában kell beadni. Az Ön szükséglete alapján kezelőorvosa más adagot választhat, vagy módosíthatja az injekciók beadásának gyakoriságát.

A vérzés kezelése
A Refixia adagja testsúlykilogrammonként 40 nemzetközi egység (NE). A vérzés helyétől és súlyosságától függően nagyobb adagra (80 NE/kg) vagy extra injekciókra lehet szüksége. Beszélje meg kezelőorvosával az Ön számára szükséges adagot és az injekciók számát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél
A Refixia csak (12 éves és annál idősebb) serdülőknek adható. Serdülők esetében az adagot ugyanúgy a testtömeg alapján kell kiszámítani, és ugyanaz az adag mint felnőtteknél.

Hogyan kell a Refixia injekciót beadni?
A Refixia injekciót egy visszérbe (vénásan) kell beadni. További információért lásd a „Refixia használati utasítás” pontot.

Ha az előírtnál több Refixia injekciót alkalmazott
Ha az előírtnál több Refixia injekciót adott be, forduljon kezelőorvosához.

Ha jelentősen több Refixia injekciót kell használnia egy vérzés elállításához, azonnal beszéljen kezelőorvosával. További információért lásd az „Allergiás reakciók és ellenanyagok kialakulása” című részt a 2. pontban.

Ha elfelejtette alkalmazni a Refixia injekciót
Ha elfelejtett beadni egy adagot, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha bizonytalan a teendőket illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Refixia alkalmazását
Ha abbahagyja a Refixia injekció alkalmazását, lehetséges, hogy a továbbiakban nem lesz védve a vérzéssel szemben vagy az aktuális vérzése nem fog elállni. Ne hagyja abba a Refixia alkalmazását anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat okozhat.
Ha hirtelen jelentkező, súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxiás reakció) fordul elő, az injekció adását azonnal le kell állítani. Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy vegye igénybe a sürgősségi betegellátást, amennyiben egy allergiás reakció alább felsorolt korai tüneteinek bármelyikét észleli:

- nyelési vagy légzési nehézség
- légszomj vagy sípoló légzés
- mellkasi szorító érzés
- az ajkak, a nyelv, az arc vagy a kéz kipirosodása és/vagy duzzanata
- bőrkiütés, csalánkiütés, pattanás vagy viszketés
- sápadt és hideg bőr, szapora szívverés és/vagy szédülés (alacsony vérnyomás).

A Refixia használatakor a következő mellékhatásokat figyelték meg:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- viszketés (pruritusz)
- bőrreakciók az injekció beadásának helyén
- hányinger (nauzea)
- erős fáradtságérzés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- allergiás reakciók (túlérzékenység). Súlyossá, akár életveszélyessé is válhat (anafilaxiás reakciók)
- szívdobogásérzés (palpitáció)
- hőhullám

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg)

- semlegesítő ellenanyagok (gátlótestek) kialakulása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Refixia injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Refixia injekciót. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

A Refixia kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolható egy egyszeri, legfeljebb 6 hónapos időtartamig. Kérjük, jegyezze fel a készítmény dobozára azt a dátumot, amikor a Refixia készítményt kivette a hűtőszekrényből és szobahőmérsékletre helyezte. Ez az új lejárati dátum semmiképpen sem haladhatja meg a külső dobozon feltüntetett eredeti lejárati dátumot. Ha a gyógyszert nem használják fel az új lejárati dátum előtt, akkor ki kell dobni. Szobahőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert tilos visszatenni a hűtőszekrénybe.

Feloldás után az injekciót azonnal fel kell használni. Ha az elkészített oldatot nem tudja rögtön felhasználni, akkor hűtőszekrényben (2°C – 8°C-on) történő tárolás esetén 24 órán belül, vagy hűtőszekrényen kívüli (legfeljebb 30°C-on) történő tárolás esetén 4 órán belül kell felhasználni.

Az injekciós üvegben található por fehér vagy törtfehér színű. Ha a színe megváltozott, ne használja fel.

Az elkészített oldat tiszta és színtelen. Ne használja fel az elkészített oldatot, ha az elszíneződött, vagy ha arra lesz figyelmes, hogy részecskék vannak benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Refixia?

- A készítmény hatóanyaga a béta-nonakog-pegol (pegilált humán IX-es véralvadási faktor [rDNS]). A Refixia injekciós üvegenként névlegesen 500 NE, 1000 NE, illetve 2000 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz, ami a hisztidin oldószerben történő feloldást követően sorrendben kb. 125 NE/ml, 250 NE/ml, illetve 500 NE/ml koncentrációnak felel meg.
- Egyéb összetevők a porban: nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, poliszorbát 80, mannit, nátrium-hidroxid és sósav.
- Egyéb összetevők a sterilizált oldószerben: hisztidin, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid és sósav.

Milyen a Refixia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Refixia por és oldószer oldatos injekcióhoz gyógyszerformában kerül forgalomba (500 NE, 1000 NE, illetve 2000 NE por injekciós üvegben és 4 ml oldószer előretöltött fecskendőben, egy dugattyúszár és egy injekciós üveg-adapter – 1 db-os kiszerelés).
- A por fehér vagy törtfehér, az oldószer pedig tiszta és színtelen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Refixia használati utasítás

A Refixia alkalmazása előtt olvassa el gondosan az alábbi használati utasítást.

A Refixia por formában kerül forgalomba. Az injekció beadása előtt a fecskendőben lévő oldószerrel fel kell oldani. Az oldószer hisztidin oldat. A feloldott készítményt vénába kell beadni (intravénás [iv.] injekcióként). A dobozban található felszerelést a Refixia injekció feloldására és beadására tervezték.

A következőkre lesz még szüksége: infúziós szerelék (csővezeték és szárnyas tű), steril alkoholos törlők, gézpárnák és tapaszok. Ezeket a Refixia csomag nem tartalmazza.

Ne használja a felszerelést, amíg nem kapta meg a megfelelő oktatást kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Mindig mosson kezet, és gondoskodjon arról, hogy a környező terület tiszta legyen.

Az injekciós oldat elkészítése és közvetlen beadása a vénába **tiszta és csíramentes (aszeptikus) technikát igényel.** Ha helytelenül jár el, lehetővé teszi a kórokozók bejutását, ami vérmérgezést okozhat.

Ne nyissa ki a felszerelést, amíg nem készült fel a használatára.

Ne használja a felszerelést, ha leesett vagy sérült. Használjon helyette egy új csomagot.

Ne használja a felszerelést a lejárati idő után. Használjon helyette egy új csomagot. A lejárati időt a külső dobozra, az injekciós üvegre, az injekciós üveg-adapterre és az előretöltött fecskendőre nyomtatták.

Ne használjon olyan felszerelést, amelyről feltételezi, hogy szennyezett. Használjon helyette egy új csomagot.

Egyik tartozékot se dobja ki, amíg be nem adta az elkészített oldatot.

Ez egy egyszer használatos felszerelés.

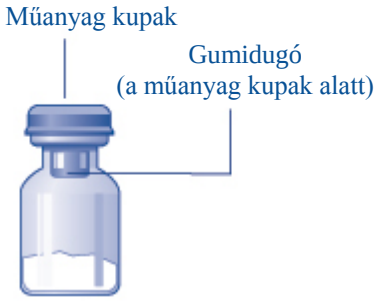
Tartalom

A csomag tartalma:

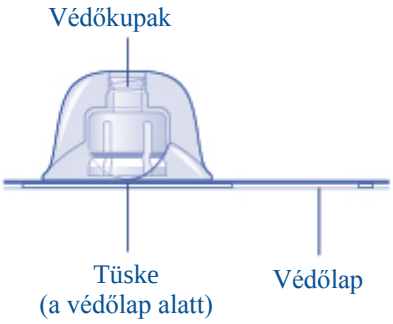
- 1 Refixia port tartalmazó injekciós üveg
- 1 injekciós üveg-adapter
- 1 oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
- 1 dugattyúszár (a fecskendő alatt található)

Áttekintés

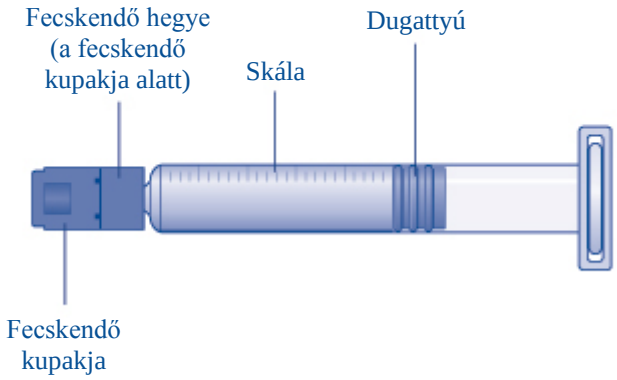
Refixia port tartalmazó injekciós üveg

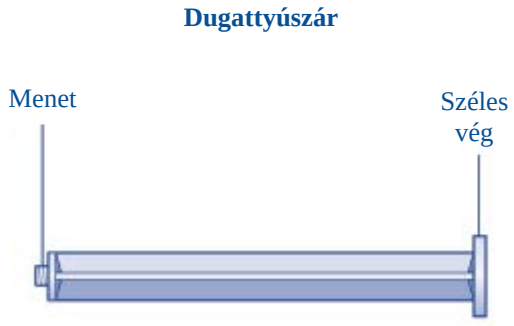


Injekciós üveg-adapter



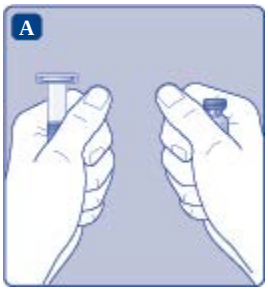
Oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő



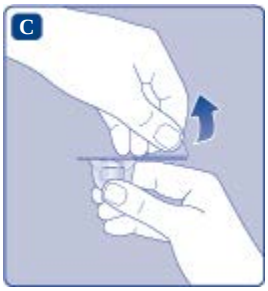
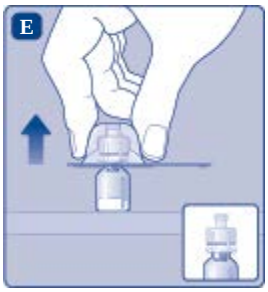
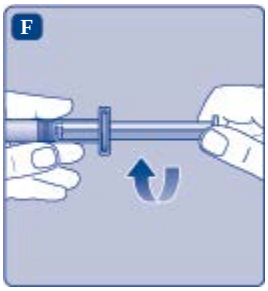


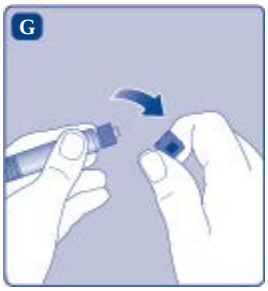
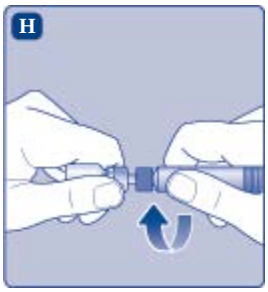
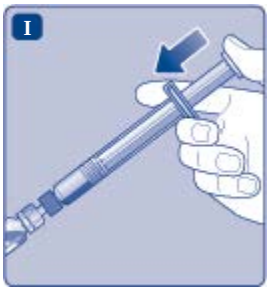
1. Készítse elő az injekciós üveget és a fecskendőt

- **Vegyen ki annyi Refixia csomagot, amennyire szüksége van.**
- **Ellenőrizze a lejárati dátumot.**
- **Ellenőrizze a csomag nevét, hatáserősségét és színét,** hogy biztos legyen abban, hogy az a megfelelő készítményt tartalmazza.
- **Mosson kezet,** és alaposan szárítsa meg egy tiszta törölközővel vagy hagyja, hogy a levegő megszárítsa.
- Vegye ki a dobozból az injekciós üveget, az injekciós üveg-adaptert és az előretöltött fecskendőt. **A dugattyúszárat hagyja érintetlenül a dobozban.**
- **Hagyja szobahőmérsékletűre melegedni az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőt.** Ezt megteheti úgy, hogy addig a kezében tartja, amíg kézmelegnek nem érzi azokat.
- Az injekciós üveg és az előretöltött fecskendő melegítésére **ne használjon más módszert!**



- **Távolítsa el a műanyag kupakot** az injekciós üvegről**. Ha a kupak laza vagy hiányzik, akkor ne használja fel az injekciós üveget!**
- **Egy steril alkoholos törlővel törölje meg az injekciós üveg gumidugóját,** és a felhasználás előtt néhány másodpercig hagyja száradni, így biztosítva, hogy az eszköz, amennyire csak lehet, csíramentes legyen.

• **Ne érintse meg a gumidugót az ujjaival, mivel azok kórokozókat juttathatnak rá!**	
2. Csatlakoztassa az injekciós üveg-adaptert • **Távolítsa el a védőlapot az injekciós üveg-adapterről.** **Ha a védőlap nem zár teljesen vagy sérült, ne használja fel az injekciós üveg-adaptert!** **Ne vegye ki az ujjaival az injekciós üveg-adaptert a védőkupakból.** Ha megérinti az injekciós üveg-adapter tüskéjét, kórokozók juthatnak át az ujjairól.	
• **Helyezze az injekciós üveget egy sima és szilárd felületre.** • **Fordítsa meg a védőkupakot,** és az injekciós üveg-adaptert pattintsa rá az injekciós üvegre. **Ha egyszer csatlakoztatta, ne vegye le az injekciós üveg-adaptert az injekciós üvegről!**	
• Az ábrán látható módon a hüvelyk- és a mutatóujjával finoman **szorítsa meg a védőkupakot**. **Vegye le a védőkupakot** az injekciós üveg-adapterről. A védőkupak eltávolításakor **ne vegye le az injekciós üveg-adaptert az injekciós üvegről**.	
3. A dugattyúszár és a fecskendő csatlakoztatása • Fogja meg a széles végén a dugattyúszárat, és vegye ki a dobozból. **Ne érintse meg a dugattyúszár oldalait vagy a menetet!** Amennyiben hozzáér az oldalakhoz vagy a menethez, kórokozók juthatnak át az ujjairól. • **Azonnal** csatlakoztassa a dugattyúszárat a fecskendőhöz úgy, hogy az óramutató járásával megegyező irányba forgatva az előretöltött fecskendő belsejében lévő dugattyúba csavarja, amíg ellenállást nem érez.	

• **Vegye le a fecskendő kupakját** az előretöltött fecskendőről oly módon, hogy addig hajlítja a fecskendő kupakját, amíg a perforáció át nem szakad. • **Ne érintse meg a fecskendő hegyét a fecskendő kupakja alatt!** Amennyiben hozzáér a fecskendő hegyéhez, kórokozók juthatnak át az ujjairól. **Ha fecskendő kupakja laza vagy hiányzik, ne használja fel az előretöltött fecskendőt!**	
• **Szorosan csavarja rá az előretöltött fecskendőt** az injekciós üveg-adapterre, amíg ellenállást nem érez.	
4. Oldja fel a port az oldószerrel • **Tartsa az előretöltött fecskendőt kissé megdöntve úgy,** hogy az injekciós üveg legyen alul. • **A dugattyúszár benyomásával** fecskendezze be az összes oldószert az injekciós üvegbe.	
• **Tartsa a dugattyúszárat benyomva, és óvatos csuklómozdulatokkal mozgassa körbe-körbe** az injekciós üveget, amíg az összes por fel nem oldódik. **Ne rázza az injekciós üveget, mert az habzást okoz!** • **Ellenőrizze az elkészített oldatot.** Tisztának, színtelennek kell lennie; nem lehetnek benne szemmel látható részecskék. **Ha részecskéket vagy elszíneződést tapasztal, ne használja fel!** Használjon helyette egy új csomagot.	

A Refixia injekciót a feloldás után ajánlott azonnal felhasználni. Ugyanis ha állni hagyja, lehetséges, hogy a gyógyszer többé nem steril, és fertőzést okozhat.

Ha az elkészítés után nem tudja az elkészített Refixia oldatot azonnal felhasználni, akkor szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) történő tárolás esetén 4 órán belül, illetve hűtőszekrényben (2°C – 8°C-on) történő tárolás esetén 24 órán belül kell felhasználni. Az elkészített oldatot az

injekciós üvegben tárolja.

Ne fagyassza le a feloldott Refixia oldatot és ne tárolja a fecskendőkben!

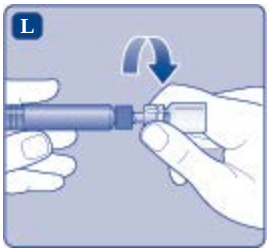
Az elkészített Refixia oldatot óvja a közvetlen fénytől.

Ha az adagjához egynél több injekciós üvegre van szüksége, ismételje meg az **A**-tól **J**-ig terjedő lépéseket további injekciós üvegekkel, injekciós üveg-adapterekkel és előretöltött fecskendőkkel egészen addig, amíg el nem éri a szükséges adagot.

- **A dugattyúszárat tartsa teljesen benyomva**.
- **Fordítsa meg a fecskendőt** az injekciós üveggel együtt.
- **Ne nyomja tovább a dugattyúszárat és hagyja, hogy az magától elmozduljon hátrafelé,** miközben az elkészített oldat megtölti a fecskendőt.
- **Húzza a dugattyúszárat kissé lefelé,** hogy az elkészített oldatot a fecskendőbe szívja.
- **Abban az esetben, ha az injekciós üveg tartalmának csak egy részére van szüksége, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait követve a fecskendőn lévő skála segítségével ellenőrizze, hogy mennyi elkészített oldatot szívott ki.**

  Ha bármikor levegő van a fecskendőben, fecskendezze vissza a levegőt az injekciós üvegbe.
- Az injekciós üveget még mindig felfelé tartva, **finoman kocogtassa meg a fecskendőt,** hogy a légbuborékok felemelkedjenek.
- **Lassan nyomja be a dugattyúszárat,** amíg az összes légbuborék el nem távozik.

- Az injekciós üveggel együtt **csavarja le az injekciós üveg-adaptert.**
- **Ne érintse meg a fecskendő hegyét!** Amennyiben hozzáér a fecskendő hegyéhez, kórokozók juthatnak át az ujjairól.



5. Az elkészített oldat beadása

A Refixia most kész a vénába történő beadásra.

- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait követve fecskendezze be az elkészített oldatot.
- Lassan, 1–3 perc alatt fecskendezze be.
- Ne keverje össze a Refixia injekciót egyéb intravénás infúziókkal vagy gyógyszerekkel.

A Refixia intravénás (iv.) katéterek tűmentes csatlakozóján keresztül történő beadása

Figyelem! Az előretöltött fecskendő üvegből készült, és úgy tervezték meg, hogy a standard Luer csatlakozókkal kompatibilis legyen. Némely belső tüskével rendelkező tűmentes csatlakozó inkompatibilis az előretöltött fecskendővel. Ez az inkompatibilitás megakadályozhatja a gyógyszer alkalmazását és/vagy a tűmentes csatlakozó károsodását eredményezheti.

Az oldat egy centrális vénába vezetett eszközön (central venous access device – CVAD), például egy centrális vénás katéteren vagy egy bőr alá beültetett porton keresztül injekcióként történő beadása:

- Használjon tiszta és csíramentes (aszeptikus) technikát. A csatlakozó és a centrális vénába vezetett eszköz helyes használata érdekében a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel történt konzultáció szerint kövesse az utasításokat.
- A centrális vénába vezetett eszközön keresztül történő injekció beadáskor, az elkészített oldat felszívásához egy steril 10 ml-es műanyag fecskendőre lehet szükség. Ezt rögtön a J lépés után kell megtenni.
- Amennyiben a centrális vénába vezetett eszközt a Refixia injekció előtt vagy után át kell öblíteni, használjon 9 mg/ml-es nátrium-klorid oldatos injekciót.

A hulladék kezelése

- Gyógyszerésze utasításait követve **az injekció beadása után biztonságos helyre dobja ki** az összes fel nem használt Refixia oldatot, a fecskendőt az infúziós készlettel, az injekciós üveget az injekciós üveg-adapterrel és az egyéb hulladékanyagot.

  Ne dobja ki a szokásos háztartási hulladékkal együtt.

Ne szedje szét a felszerelést, mielőtt kidobná!

Ne használja fel újra a felszerelést!