

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refixia 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Refixia 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Refixia 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Refixia 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU nonakogi beetapegolia*.
Liuottamisen jälkeen 1 ml Refixia-valmistetta sisältää noin 125 IU nonakogi beetapegolia.

Refixia 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 1 000 IU nonakogi beetapegolia*.
Liuottamisen jälkeen 1 ml Refixia-valmistetta sisältää noin 250 IU nonakogi beetapegolia.

Refixia 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 2 000 IU nonakogi beetapegolia*.
Liuottamisen jälkeen 1 ml Refixia-valmistetta sisältää noin 500 IU nonakogi beetapegolia.

*rekombinantti ihmisen tekijä IX, joka valmistetaan kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla ja konjugoidaan kovalenttisesti 40 kDa:n polyeteeniglykoliin (PEG).

Pitoisuus (IU) määritetään Euroopan Farmakopean yksivaiheisella hyytymistestillä. Refixia-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 152 IU/mg proteiinia.

Refixia on puhdistettu, rekombinantti ihmisen tekijä IX (rFIX), jossa 40 kDa:n polyeteeniglykoli (PEG) on selektiivisesti kiinnittyneenä rFIX-aktivaatiopeptidin spesifeihin N-sidoksellisiin glykaaneihin. Refixia-valmisteen aktivoinnin aikana aktivaatiopeptidi, mukaan lukien 40 kDa:n polyeteeniglykoliosa, pilkkoutuu pois, jolloin jäljelle jää natiivi, aktivoitu tekijä IX -molekyyl. Refixia-valmisteen tekijä IX:n aminohappojärjestys (primäärirakenne) on identtinen ihmisen plasmasta eristetyyn tekijä IX:n Ala148 alleelisen muodon kanssa. Refixia-valmisteen soluviljelyssä, puhdistuksessa, konjugoinnissa tai valmistuksessa ei ole käytetty ihmis- tai eläinperäisiä lisäaineita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jauhe on valkoista tai luonnonvalkoista.

Liuotin on kirkasta ja väritöntä.

pH: 6,4.

Osmolaliteetti: 272 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

12-vuotiaiden ja sitä vanhempien B-hemofiliapotilaiden (synnynnäinen tekijä IX -vaje) verenvuotojen hoito ja ennaltaehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Refixia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole vielä varmistettu.

Hoidon seuranta

Tekijä IX:n aktiivisuustason jatkuva seuranta annoksen säätämistä varten ei ole tarpeen. Kliinisessä tutkimusohjelmassa annosta ei säädetty. Keskimääräiset vakaan tilan matalimmat tekijä IX-tasot kaikissa ikäryhmissä olivat yli 15 %, ks. lisätietoja kohdasta 5.2.

Useilla aPTT-reagensseilla tehdyissä yksivaiheisissa hyytymiskokeissa ilmenneen polyeteeniglykolin (PEG) häiriövaikutuksen vuoksi kromogeenisen määrityksen (esim. Rox Factor IX tai Biophen) käyttöä suositellaan, kun seuranta on tarpeen. Jos kromogeenistä määritystä ei ole saatavilla, on suositeltavaa käyttää yksivaiheista hyytymiskoetta aPTT-reagenssilla (esim. Cephascreen), joka soveltuu käytettäväksi Refixia-valmisteen kanssa. Muokatuista, pitkävaikutteisista tekijävalmisteista tiedetään, että yksivaiheisen hyytymiskokeen tulokset ovat erittäin riippuvaisia käytetystä aPTT-reagenssista ja viitestandardista. Refixia-valmisteen osalta jotkin reagenssit aiheuttavat aliarvioinnin (30–50 %), kun taas useimmat piidioksidia sisältävät reagenssit aiheuttavat tekijä IX:n aktiivisuuden merkittävän yliarvioinnin (yli 400 %). Siksi piidioksidipohjaisia reagensseja pitää välttää. Viitelaboratorion käyttöä suositellaan, kun kromogeenistä määritystä tai hyväksyttyä yksivaiheista hyytymiskoetta ei ole saatavilla paikallisesti.

Annostus

Tekijä IX:n annettava yksikkömäärä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (International Unit, IU), mikä on WHO:n tekijä IX -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä IX:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmisen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä IX kansainväliseen standardiin).

Estohoito

40 IU/kg kerran viikossa.

Annosten ja annostelutiheyden säätöä voidaan harkita saavutettujen tekijä IX -tasojen ja yksilöllisen vuotoherkkyyden mukaan. Matalimmat tasot, jotka on saavutettu viikottaisilla 40 IU/kg annostuksella, on esitetty kohdassa 5.2.

Jos estohoitoa saava potilas unohtaa annoksen, häntä neuvotaan ottamaan annoksensa heti, kun hän muistaa sen, ja jatkamaan sen jälkeen normaalin annostusaikataulun mukaista kerran viikossa -annostusta. Kaksinkertaisen annoksen ottamista on vältettävä.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Korvaushoidon annos ja kesto riippuvat verenvuodon sijainnista ja vaikeudesta, ks. taulukosta 1 verenvuotojen annosohjeet.

Taulukko 1 Verenvuototapausten hoito Refixia-valmisteella

Verenvuodon aste	Suosittelun Refixia-annos (IU/kg)	Annossuositukset
Alkuvaiheen nivelensisäinen, lihaksen tai suun verenvuoto. Laajempi nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenvuotokautuma.	40	Yhtä annosta suositellaan.
Vaikeat tai hengenvaaralliset verenvuodot.	80	Ylimääräisiä 40 IU/kg -annoksia voi antaa.

Leikkaus

Annostasoa ja annosvälit leikkauksessa riippuvat toimenpiteestä ja paikallisesta käytännöstä. Taulukko 2 sisältää yleisiä suosituksia.

Taulukko 2 Hoito Refixia-valmisteella leikkauksessa

Leikkaustoimenpiteen tyyppi	Suosittelun annos (IU/kg)	Annossuositukset
Pieni leikkaus, hampaanpoisto mukaan lukien.	40	Ylimääräisiä annoksia voi antaa tarvittaessa.
Suuri leikkaus.	80	Annos ennen leikkausta.
	40	Harkitse kahta toistuvaa 40 IU/kg:n annosta (1–3 päivän välein) ensimmäisen viikon aikana leikkauksen jälkeen. Refixia-valmisteen pitkän puoliintumisajan vuoksi antotiheyttä voidaan leikkauksenjälkeisellä jaksolla pidentää siten, että annos annetaan kerran viikossa ensimmäisen viikon jälkeen, kunnes verenvuoto lakkaa ja paraneminen saavutetaan.

Pediatriset potilaat

Annossuositus nuorille (12–18 vuotta) on sama kuin aikuisille: 40 IU/kg. Pitkäaikaisturvallisuutta Refixia-valmisteen käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Laskimoon.

Refixia annetaan laskimoon bolusinjektiona usean minuutin aikana sen jälkeen, kun injektiokuiva-aine on liuotettu histidiiniliuottimeen. Antonopeus tulee määritellä siten, ettei injektio aiheuta potilaalle liikaa epämukavuutta; enimmäisinjektionopeus on 4 ml/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen liuottamisesta ennen lääkkeen antoa.

Jos potilas ottaa itse tai häntä hoitava omainen antaa valmisteen, heille on annettava asianmukainen opastus.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi allerginen reaktio hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Allergiatyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia annosteltaessa Refixia-valmistetta. Valmiste sisältää jäämiä hamsterin proteiineista. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita on neuvottava lopettamaan lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden ensioireista, joihin kuuluu nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristus rinnassa, vinkuva hengitys, matala verenpaine ja anafylaksia.

Mahdollinen sokki hoidetaan normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

Vasta-aineet

Toistuvien ihmisen hyytymistekijä IX (rDNA) -valmisteilla tehtyjen hoitojen jälkeen on seurattava, kehittykö potilaille neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita), ja mahdollisten vasta-aineiden pitoisuus Bethesda-yksikköinä (Bethesda Units, BU) on määritettävä soveltuvan biologisen testin avulla.

Kirjallisuudessa on raportteja, joissa osoitetaan korrelaatio tekijä IX -inhibiittorin ja allergisten reaktioiden esiintymisen välillä. Siksi potilailta, jotka saavat allergisia reaktioita, pitäisi tutkia inhibiittorin esiintyminen. On huomattava, että potilailla, joilla esiintyy tekijä IX -inhibiittoreita, voi olla myöhemmin lisääntynyt tekijä IX:n aiheuttaman anafylaksian riski.

Tekijä IX-valmisteiden aiheuttamien allergisten reaktioiden riskin vuoksi tekijä IX:n aloitusannokset pitää antaa hoitavan lääkärin arvioista riippuen lääketieteellisen valvonnan alaisena paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Tekijä IX:n jäännösaktiivisuustasojen vuoksi on olemassa häiriövaikutuksen riski, kun tehdään Nijmegen-muunneltu vasta-aineiden Bethesda-määritys. Tämän vuoksi suositellaan esilämmitysvaihetta tai puhdistusjaksoa matalan titterin inhibiittorien havaitsemisen varmistamiseksi.

Tromboembolia

Tekijä IX-valmisteiden käyttöön liittyvien tromboembolisten komplikaatioiden mahdollisen riskin takia olisi aloitettava tromboottisen ja konsumptiokoagulopatian ensioireiden kliininen valvonta ja asianmukainen biologinen testaus, kun tätä valmistetta annetaan potilaille, joilla on jokin maksasairaus, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille tai potilaille, joilla on tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) riski. Näissä tapauksissa on punnittava Refixia-hoidon mahdolliset edut ja edellä esitettyjen komplikaatioiden riskit.

Sydän- ja verisuonitapahtuma

Potilailla, joilla on ennestään sydän- ja verisuonitaudin riskitekijöitä, korvaushoito tekijä IX:llä voi suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos tarvitaan keskuslaskimokatetria, riski keskuslaskimokatetriin liittyviin komplikaatioihin, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetripaikan tromboosi, pitää ottaa huomioon.

Pediatriset potilaat

Refixia-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille (alle 12 vuotta). Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että nuoria (12–18 vuotta).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ihmisen hyytymistekijä IX:n (rDNA) -valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole raportoitu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tekijä IX:llä ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita. Koska B-hemofiliaa esiintyy naisilla vain harvoin, kokemuksia tekijä IX:n vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi tekijä IX:ää tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteen käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Refixia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (joihin voi kuulua angioedeemaa, infuusiokohdan polttelua ja kirvelyä, vilunväreitä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, matalaa verenpainetta, uneliaisuutta, pahoinvointia, levottomuutta, sydämen tiheälyöntisyyttä, puristusta rinnassa, kihelmöintiä, oksentelua, vinkuvaa hengitystä), on havaittu harvoin rekombinanttien tekijä IX -valmisteiden käytön yhteydessä ja ne voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (johon liittyy sokki). Joissakin tapauksissa nämä reaktiot ovat pahentuneet vaikeaksi anafylaksiaksi ja ne ovat ilmenneet lähes samanaikaisesti tekijä IX -inhibiittorien muodostumisen kanssa (ks. myös kohta 4.4). Siedätyshoidon jälkeen on raportoitu nefroottista oireyhtymää hemofilia B-potilailla, joilla on tekijä IX:n inhibiittoreita ja joilla on ollut allergisia reaktioita.

Hyvin harvoin on havaittu vasta-aineiden kehittymistä hamsterin proteiineille, mihin liittyy myös yliherkkyysoireita.

B-hemofiliapotilaille voi kehittyä tekijä IX:ää neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita). Jos niitä esiintyy, tila ilmenee kliinisen vasteen riittämättömyytenä. Tällöin suositellaan ottamaan yhteys hemofilian hoitoon erikoistuneeseen hoitopaikkaan.

Tekijä IX -valmisteiden antoon liittyy mahdollinen tromboembolisten komplikaatioiden riski, joka on tavallista suurempi matalan puhtausasteen valmisteita käytettäessä. Matalan puhtausasteen tekijä IX -valmisteiden käyttöön on liittynyt sydäninfarktia, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota,

laskimotromboosia ja keuhkoemboliaa. Korkean puhtausasteen tekijä IX -valmisteiden, kuten Refixia-valmisteen, käyttöön on harvoin liittynyt tällaisia haittavaikutuksia.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Alla oleva taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmäluettelon mukainen (SOC (elinjärjestelmäluokka) ja Preferred Term -taso).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Päätyneissä kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 115 aiemmin hoidettua miespotilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea B-hemofilia, altistettiin Refixia-valmistelle yhteensä 170 potilasvuoden ajan.

Taulukko 3 Haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys Anafylaksia Vasta-aineet	Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon
Sydän	Sydämen tykytys	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina*	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus Kuuma aalto Pistoskohdan reaktiot**	Yleinen Melko harvinainen Yleinen

*Kutina sisältää kutinan ja korvien kutinan

**Pistoskohdan reaktioihin kuuluvat pistoskohdan kipu, infuusiokohdan kipu, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan punoitus ja pistoskohdan ihottuma.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Meneillään olevassa tutkimuksessa, johon osallistuu aiemmin hoitamattomia potilaita, anafylaksiaa on esiintynyt läheisessä ajallisessa yhteydessä tekijä IX -inhibiittorien kehittymiseen Refixia-hoidon jälkeen. Tietoja inhibiittorien esiintymisestä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole riittävästi.

Pediatriset potilaat

Refixia on tarkoitettu 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Refixia-valmisteen turvallisuusprofiilissa ei huomattu eroa aiemmin hoidettujen nuorten (12–18 vuotta) ja aikuisten potilaiden välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yliannostuksista yli 169 IU/kg:n annoksilla. Yliannostukseen liittyviä oireita ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä IX, ATC-koodi: B02BD04.

Vaikutusmekanismi

Refixia on puhdistettu, rekombinantti ihmisen tekijä IX (rFIX), jossa 40 kDa:n polyeteeniglykoli (PEG) on konjugoituneena proteiiniin. Refixia-valmisteen keskimääräinen molekyylipaino on noin 98 kDa ja pelkän proteiinosan molekyylipaino on 56 kDa. Refixia-valmisteen aktivoinnin aikana aktivaatiopeptidi, mukaan lukien 40 kDa:n polyeteeniglykoliosa, pilkkoutuu pois, jolloin jäljelle jää natiivi, aktivoitu tekijä IX -molekyyli.

Tekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini. Se on K-vitamiinista riippuvainen hyytymistekijä ja syntetisoituu maksassa. Tekijä IX:n aktivoi tekijä XIa ja tekijä VII/kudostekijäkompleksi. Aktivoitu tekijä IX yhdessä aktivoitun tekijä VIII:n kanssa aktivoi tekijä X:n. Aktivoitu tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniksi ja hyytymä muodostuu. B-hemofilia on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu alentuneista tekijä IX:n tasoista ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai vamman tai kirurgisen toimenpiteen seurauksena. Korvaushoidolla tekijä IX:n plasmatasot nousevat ja näin tekijän vaje voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Kliininen teho

Päättynyt kliinisten tutkimusten ohjelma sisälsi yhden vaiheen 1 tutkimuksen ja neljä vaiheen 3 kontrolloimatonta monikeskustutkimusta.

Estohoito

Viittäkymmentäneljää potilasta kaikista ikäryhmistä hoidettiin viikoittaisella estohoitoannoksella 40 IU/kg, ja näistä 23 potilaalla (43 %:lla) ei ollut verenvuototapahtumia.

Pivotaalitutkimus

Pivotaalitutkimukseen osallistui 74 nuorta (13–17-vuotiasta) ja aikuista (18–65-vuotiasta) aiemmin hoidettua potilasta. Tutkimus sisälsi yhden avoimen, tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmän, jota hoidettiin noin 28 viikkoa, ja kaksi estohoitoryhmää, joiden potilaat satunnaistettiin yksöissokkoutetusti saamaan joko 10 IU/kg tai 40 IU/kg kerran viikossa noin 52 viikon ajan. Kun 10 IU/kg:n ja 40 IU/kg:n hoitoja verrattiin, 40 IU/kg -ryhmän potilaiden vuositasolla lasketun verenvuotomäärän havaittiin olevan 49 % pienempi kuin 10 IU/kg -ryhmän potilaiden ($p < 0,05$) verenvuotomäärä (95 % CI: 5 %; 73 %).

40 IU/kg:n estohoitoannoksella kerran viikossa hoidettujen (13–65-vuotiaiden) potilaiden mediaani (IQR) vuosittainen kokonaisverenvuotomäärä (ABR) oli 1,04 (0,00; 4,01) ja traumaattinen ABR oli 0,00 (0,00; 2,05), nivel-ABR oli 0,97 (0,00; 2,07) ja spontaani ABR oli 0,00 (0,00; 0,99).

On huomattava, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Tässä pivotaalitutkimuksessa, johon osallistui nuoria ja aikuisia potilaita, 40 IU/kg -estohoitoryhmässä 16 potilaalla 29:stä oli 70 vuototapahtumaa. Vuotojen hoidon kokonaisnystumisprosentti oli 97,1 % (67/69 arvioidusta verenvuodosta). Yhteensä 69 (98,6 %) 70 verenvuototapauksesta hoidettiin yhdellä injektioilla. Lieviä tai keskivaikeita verenvuotoja hoidettiin Refixia-annoksella 40 IU/kg.

Hoidetuista 29 aikuisesta ja nuoresta potilaasta 13 potilasta, joilla oli 20 kohdeniveltä, hoidettiin yhden vuoden ajan viikoittaisella estohoitoannoksella 40 IU/kg. Näistä 20 nivelestä kahdeksatoista (90 %) ei enää katsottu kohdeniveleksi tutkimuksen lopussa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Pivotaalitutkimuksessa oli satunnaistamaton ryhmä, jossa 15 potilasta hoidettiin tarvittaessa annoksella 40 IU/kg, kun kyse oli lievistä tai keskivaikeista verenvuodoista, ja annoksella 80 IU/kg, kun kyse oli vaikeasta verenvuodosta. Verenvuotojen hoidon kokonaisonnistumisprosentti (arvioituna erinomainen tai hyvä) oli 95 %, ja 98 % verenvuodoista hoidettiin yhdellä tai kahdella injektiolla.

Pediatriset potilaat

Refixia-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille (katso tietoa pediatriisesta käytöstä kohdasta 4.2).

Lapsille (iältään 0–12 vuotta) tehtyyn tutkimukseen osallistui 25 aiemmin hoidettua potilasta, jotka saivat estohoitoannoksen 40 IU/kg kerran viikossa.

0–12 vuoden ikäisten lasten mediaani (IQR) vuosittainen verenvuotomäärä oli 1,0 (0,00; 2,06) ja spontaani verenvuotomäärä oli 0,00 (0,00; 0,00).

Pediatristen potilaiden verenvuotojen hoidossa kokonaisonnistumisprosentti (arvioituna erinomainen tai hyvä) oli 93 % (39 verenvuotoa 42:sta), ja näistä 36 (86 %) verenvuotoa parani 1 Refixia-injektiolla ja 5 (12 %) verenvuotoa parani 2 Refixia-injektiolla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen Refixia-valmisteen käyttöä aiemmin hoitamattomille potilaille koskevan tutkimuksen päättämiseksi (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Hemostaattinen teho

Verenvuototapauksia hoidettiin Refixia-annoksella 40 IU/kg, kun kyseessä oli lievä tai kohtalainen verenvuoto, tai annoksella 80 IU/kg, kun kyseessä oli vaikea verenvuoto. Yksi verenvuoto arvioitiin vaikeaksi. Potilas tai hoitaja (kotihoitossa) tai tutkimuskeskuksen tutkija (terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa annetuissa hoidoissa) arvioi hemostaattisen tehon 4-kohtaisella asteikolla, jossa vaihtoehdot olivat erinomainen, hyvä, kohtalainen tai huono. Verenvuotojen hoidon kokonaisonnistumisprosentti (arvioituna erinomainen tai hyvä) oli 93 % (551/591).

597 verenvuodosta, jotka havaittiin 79 (75 %) potilaalla 105:stä, 521 (87 %) verenvuotoa parani 1 Refixia-injektiolla ja 60 (10 %) verenvuotoa parani 2 Refixia-injektiolla.

Onnistumisprosentti ja verenvuototapausten hoitoon tarvittava annos eivät riippuneet verenvuodon sijainnista. Verenvuototapausten hoidon onnistumisprosentti ei riippunut myöskään siitä, oliko verenvuoto traumaattinen vai spontaani.

Leikkaus

Kolmeen tutkimukseen, joista yksi oli leikkaustutkimus, sisältyi yhteensä 15 suurta ja 26 pientä leikkaustoimenpidettä (potilaat olivat 13–56-vuotiaita). Refixia-valmisteen hemostaattinen teho leikkauksen aikana vahvistettiin tutkimuksissa: 15 suuren leikkauksen onnistumisprosentti oli 100 %. Kaikki arvioidut pienet leikkaukset onnistuivat.

Leikkaustutkimuksessa tehoanalyysiin sisältyi 13 suurta leikkaustoimenpidettä, jotka tehtiin 13 aiemmin hoidetulle aikuiselle ja nuorelle potilaalle. Toimenpiteet sisälsivät 9 ortopedista, 1 ruoansulatuskanavan ja 3 suuontelon leikkausta. Potilaat saivat 1 preoperatiivisen, suuruudeltaan 80 IU/kg injektion leikkauispäivänä ja 40 IU/kg:n injektioita postoperatiivisesti. Preoperatiivinen 80 IU/kg:n Refixia-annos oli tehokas, eikä yksikään potilas tarvinnut lisäannoksia leikkauispäivänä. Leikkauksen jälkeisellä jaksolla päivinä 1–6 annettujen 40 IU/kg:n lisäannosten mediaanimäärä oli 2,0 ja päivinä 7–13 mediaanimäärä oli 1,5. Refixia-valmisteen keskimääräinen kokonaiskulutus leikkauksen aikana ja sen jälkeen oli 241 IU/kg (vaihtelualue: 81–460 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Refixia-valmisteen puoliintumisaika on pitkittänyt verrattuna muokkaamattomaan tekijä IX:ään. Kaikki Refixia-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty aiemmin hoidetuilla

potilailla, joilla oli B-hemofilia (tekijä IX:ää $\leq 2\%$). Plasmanäytteet analysoitiin käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta.

Nuorten ja aikuisten vakaan tilan farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 Refixia-valmisteen (40 IU/kg) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit nuorilla ja aikuisilla (geometrinen keskiarvo [CV %])

Farmakokineettinen parametri	13–17 vuotta N = 3	≥ 18 vuotta N = 6
Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) (tuntia)	103 (14)	115 (10)
Inkrementaalinen saanto (IR) (IU/ml per IU/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) _{0–168 h} (IU*h/ml)	91 (22)	93 (15)
Puhdistuma (CL) (ml/h/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Keskiviipymäaika (MRT) (tunteja)	144 (15)	158 (10)
Jakautumistilavuus (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Tekijä IX:n aktiivisuus 168 h annoksen jälkeen (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Puhdistuma = kehonpainon mukainen puhdistuma; inkrementaalinen saanto = inkrementaalinen saanto 30 minuuttia annostuksen jälkeen, jakautumistilavuus = kehonpainon mukainen jakautumistilavuus vakaassa tilassa. CV = variaatiokerroin.

Kaikkien vakaan tilan farmakokineettisessä istunnossa arvioitujen potilaiden tekijä IX -aktiivisuustaso oli yli 0,24 IU/ml 168 tuntia annostuksen jälkeen, kun viikoittainen annos oli 40 IU/kg.

Refixia-valmisteen yhden annoksen farmakokineettiset parametrit on lueteltu iän mukaan taulukossa 5. Refixia-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille.

Taulukko 5 Refixia-valmisteen (40 IU/kg) yhden annoksen farmakokineettiset parametrit iän mukaan (geometrinen keskiarvo [CV %])

Farmakokineettinen parametri	0–6 vuotta N = 12	7–12 vuotta N = 13	13–17 vuotta N = 3	≥ 18 vuotta N = 6
Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) (tuntia)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Inkrementaalinen saanto (IR) (IU/ml per IU/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) _{inf} (IU*h/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Puhdistuma, CL (ml/h/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Keskiviipymäaika (MRT) (tunteja)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

Farmakokineettinen parametri	0–6 vuotta N = 12	7–12 vuotta N = 13	13–17 vuotta N = 3	≥ 18 vuotta N = 6
Jakautumistilavuus (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Tekijä IX:n aktiivisuus 168 h annoksen jälkeen (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Puhdistuma = kehonpainon mukainen puhdistuma; inkrementaalinen saanto = inkrementaalinen saanto 30 minuuttia annostuksen jälkeen, jakautumistilavuus = kehonpainon mukainen jakautumistilavuus vakaassa tilassa. CV = variaatiokerroin.

Kuten oli odotettavissa, kehonpainon mukainen puhdistuma oli suurempi pediatriisilla ja nuorilla potilailla aikuisiin verrattuna. Pediatristen tai nuorten potilaiden annoksen säätäminen ei ollut tarpeen kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukko 6 sisältää vakaan tilan alimmat tasot. Ne perustuvat kaikkiin annosta edeltäviin mittauksiin, jotka tehtiin 8 viikon välein vakaassa tilassa kaikille 40 IU/kg:n annoksen kerran viikossa saaville potilaille. Refixia-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille.

Taulukko 6 Refixia-valmisteen (40 IU/kg) alimmat tasot* vakaassa tilassa

	0–6 vuotta N = 12	7–12 vuotta N = 13	13–17 vuotta N = 9	18–65 vuotta N = 20
Arvioidut keskimääräiset tekijä IX:n alimmat tasot IU/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)

*Tekijä IX:n alimmat tasot = tekijä IX:n aktiivisuus mitattu ennen seuraavaa viikoittaista annosta (5–10 päivää annoksen jälkeen) vakaassa tilassa.

Farmakokineetiikkaa tutkittiin 16 aikuiselta ja nuorelta potilaalta, joista 6 oli normaalipainoisia (BMI 18,5–24,9 kg/m²) ja 10 ylipainoisia (BMI 25–29,9 kg/m²). Normaalipainoisten ja ylipainoisten potilaiden farmakokineettisten profiilien välillä ei ollut ilmeisiä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin apinoita, lievää ja ohimenevää vapinaa havaittiin 3 tuntia annostelun jälkeen ja se lieveni tunnin sisällä. Tätä vapinaa havaittiin Refixia-annoksilla (3 750 IU/kg), jotka olivat yli 90 kertaa ihmisille suositeltua annosta suurempia (40 IU/kg). Vapinan taustalla olevaa mekanismia ei tunnustettu. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu vapinaa.

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien, rotilla ja apinoilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin rotia ja apinoita, 40 kDa polyeteeniglykoli (PEG) havaittiin aivokammion suonipunoksen epiteelisolujen immunohistokemiallisessa värjäyksessä. Tähän löydökseen ei liittynyt kudosvaurioita tai epätavallisia kliinisiä merkkejä.

Jakautumista ja erittymistä koskevissa hiiri- ja rottakokeissa Refixia-valmisteen 40 kDa polyeteeniglykoliosan (PEG) osoitettiin jakautuvan laajasti elimiin ja eliminoituvan niistä, ja erittyvän plasman kautta virtsaan (44–56 %) ja ulosteeseen (28–50 %). Perustuen rottien kudoksissa tehdyistä jakautumiskokeista mallinnettuun tietoon, jossa käytettiin havaittuja terminaalisia puoliintumisaikoja (15–49 päivää), 40 kDa polyeteeniglykoliosa (PEG) saavuttaa vakaan tilan tasot kaikissa ihmiskudoksissa 1–2 hoitovuodessa.

Pitkäaikaisia eläinkokeita, joissa olisi arvioitu Refixia-valmisteen karsinogeenisuutta, tai tutkimuksia, joissa arvioitaisiin Refixia-valmisteen vaikutuksia geenitoksisuuteen, hedelmällisyyteen, kehitykseen tai lisääntymiseen ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Natriumkloridi

Histidiini

Sakkaroosi (E 473)

Polysorbaatti 80 (E 433)

Mannitoli (E 421)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E 524)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E 507)

Liuotin

Histidiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E 524)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E 507)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai liuottaa muilla infuusioliuoksilla kuin mukana toimitettavalla histidiiniliuotimella.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus

2 vuotta. Kestoajan puitteissa Refixia-valmistetta voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukautta. Kun valmiste on otettu pois jääkaapista, sitä ei saa enää laittaa sinne takaisin. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on siirretty huoneenlämpöön.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on 24 tuntia säilytettynä jääkaapissa (2 °C - 8 °C), ja 4 tuntia säilytettynä huoneenlämmössä (≤ 30 °C).

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna käyttövalmis liuos pitää käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjien vastuulla eikä niiden normaalisti suositella ylittävän 4 tuntia huoneenlämmössä (≤ 30 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2 °C - 8 °C) säilytettynä, ellei käyttövalmiiksi saattamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Huoneenlämpösäilytys ja käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen pakkaus sisältää:

- 1 lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on kuiva-ainetta ja kumitulppa (klorobutyylia)
- 1 steriili injektiopulloliitin liuottamista varten
- 1 esitäytetty ruisku, jossa on 4 ml histidiiniliuotinta ja joka on suljettu polypropyleenitulpalla, siinä on kumimäntä (bromobutyylia) ja nk. tip cap -tulppallinen ruiskunsuojus (bromobutyylia)
- 1 männänvarsi (polypropyleeniä).

Pakkauskoko: 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Refixia annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu ruiskussa olevaan liuottimeen. Liuottamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä nestettä, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Tarkista ennen liuotetun lääkevalmisteen antoa silmämääräisesti, onko siinä näkyviä hiukkasia ja värimuutoksia. Älä käytä liuosta, joka on sameaa tai jossa on sakkaa.

Ks. pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Antonopeus tulee määritellä siten, ettei injektio aiheuta potilaalle liikaa epämukavuutta; enimmäisinjektionopeus on 4 ml/min.

Tarvitset myös infuusiovälineet (letkun ja siipineulan), steriilejä alkoholilla kostutettuja desinfektiopyyhkeitä, sideharsotyynyjä ja laastareita. Välineet eivät sisälly Refixia-pakkaukseen.

Käytä aina aseptista tekniikkaa.

Hävittäminen

Injektion jälkeen hävitä ruisku ja infuusiovälineet sekä injektiopullo ja injektiopulloliitin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK 2880 Bagsværd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Novo Nordisk A/S
Brennum Park 25K
DK-3400 Hillerød
Tanska

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
 - Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- ### **• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta tutkitaan mahdolliset vaikutukset PEG:n kertymisestä aivokammion suonipunokseen ja muihin kudoksiin/eliimiin, myyntiluvan haltijan pitää tehdä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus, joka tehdään sovitun protokollan mukaisesti hemofiliapotilaiden rekisteristä, ja toimittaa tulokset.</p>	<p>Tutkimuksen tulosten toimitus: Q2-2028</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refixia 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

nonakogi beetapegoli
(rekombinantti hyytymistekijä IX)

2. VAIKUTTAVA AINE

Kuiva-aine: 500 IU nonakogi beetapegolia (noin 125 IU/ml liuottamisen jälkeen),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 80, mannitoli, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

Liuotin: histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkaus sisältää: 1 injektiopullo kuiva-ainetta, 4 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männänvarsi ja 1 injektiopulloliitin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Laskimoon, liuottamisen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukauden ajan. Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, sitä ei saa enää laittaa jääkaappiin

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista: _____

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1193/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Refixia 500 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Refixia 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

nonakogi beetapegoli

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refixia 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

nonakogi beetapegoli
(rekombinantti hyytymistekijä IX)

2. VAIKUTTAVA AINE

Kuiva-aine: 1 000 IU nonakogi beetapegolia (noin 250 IU/ml liuottamisen jälkeen),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 80, mannitoli, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

Liuotin: histidiini, injektioneesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkaus sisältää: 1 injektiopullo kuiva-ainetta, 4 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männänvarsi ja 1 injektiopulloliitin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Laskimoon, liuottamisen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukauden ajan. Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, sitä ei saa enää laittaa jääkaappiin

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista: _____

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1193/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Refixia 1000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Refixia 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

nonakogi beetapegoli

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 IU

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refixia 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

nonakogi beetapegoli
(rekombinantti hyytymistekijä IX)

2. VAIKUTTAVA AINE

Kuiva-aine: 2000 IU nonakogi beetapegolia (noin 500 IU/ml liuottamisen jälkeen),

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine:

natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 80, mannitoli, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

Liuotin: histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkaus sisältää: 1 injektiopullo kuiva-ainetta, 4 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, 1 männänvarsi ja 1 injektiopulloliitin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Laskimoon, liuottamisen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 6 kuukauden ajan. Kun valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä, sitä ei saa enää laittaa jääkaappiin

Päivämäärä, jolloin otettu jääkaapista: _____

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1193/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Refixia 2000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Refixia 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

nonakogi beetapegoli

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2000 IU

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Liuotin Refixia-valmisteelle

Histidiiniliuos

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 ml

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Refixia 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Refixia 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Refixia 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
nonakogi beetapegoli

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Refixia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Refixia-valmistetta
3. Miten Refixia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Refixia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Refixia on ja mihin sitä käytetään

Mitä Refixia on

Refixia sisältää vaikuttavana aineena nonakogi beetapegolia. Se on pitkävaikutteinen versio tekijä IX:stä. Tekijä IX on veressä luonnollisesti esiintyvä proteiini, joka auttaa pysäyttämään verenvuodon.

Mihin Refixia-valmistetta käytetään

Refixia-valmistetta käytetään verenvuotojen hoitoon ja ehkäisyyn 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille B-hemofiliapotilaille (synnynnäinen tekijä IX -vaje).

B-hemofiliapotilailla tekijä IX puuttuu tai se ei toimi kunnolla. Refixia korvaa viallisen tai puuttuvan tekijä IX:n ja auttaa verta muodostamaan hyytymiä vuotokohtaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Refixia-valmistetta

Älä käytä Refixia-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet yliherkkä hamsterin proteiineille.

Jos et ole varma, koskeeko jompikumpi yllä olevista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Jäljitettävyys

On tärkeää pitää tallessa tieto Refixia-valmisteesi eränumerosta. Aina kun saat uuden Refixia-pakkauksen, kirjaa päivämäärä ja eränumero (löytyy pakkauksesta lyhenteen Lot jälkeen) ja säilytä tämä tieto turvallisessa paikassa.

Allergiset reaktiot ja inhibiittorien kehittyminen

On olemassa pieni mahdollisuus, että sinulle voi tulla äkillinen ja vaikea allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio) Refixia-valmisteesta. Lopeta injisointi ja ota yhteyttä lääkäriin tai hätäkeskukseen välittömästi, jos sinulla on allergisen reaktion merkkejä, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, paukamia, laajan ihoalueen kutinaa, huulten, kielen, kasvojen tai käsien punoitusta ja/tai turvotusta, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, hengästymistä, hengityksen vinkumista, puristusta rinnassa, kalpea ja kylmä iho, nopea sydämensyke ja/tai huimausta.

Lääkärin voi olla tarpeen hoitaa sinua välittömästi näiden reaktioiden vuoksi. Lääkäri saattaa myös tehdä verikokeen tarkistaakseen, onko sinulle kehittynyt tekijä IX -inhibiittoreita (neutraloivia vasta-aineita) lääkettäsi vastaan, sillä inhibiittoreita voi kehittyä yhdessä allergisten reaktioiden kanssa. Jos sinulla on näitä inhibiittoreita, sinulla voi olla suurempi äkillisten ja vaikeiden allergisten reaktioiden (esim. anafylaktisen reaktion) riski myöhemmän tekijä IX -hoidon yhteydessä.

Tekijä IX:n aiheuttamien allergisten reaktioiden riskin vuoksi ensimmäinen Refixia-hoitosi on annettava sairaalassa tai terveydenhuollon ammattilaisten läsnä ollessa paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan tarvittaessa hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Keskustele lääkärin kanssa välittömästi, jos verenvuotosi ei lakkaa odotetulla tavalla tai jos sinun on lisättävä tarvitsemaasi Refixia-valmisteen määrää merkittävästi verenvuodon pysäyttämiseksi. Lääkäri tekee verikokeen tarkistaakseen, onko sinulle kehittynyt inhibiittoreita (neutraloivia vasta-aineita) Refixia-valmisteelle. Inhibiittorien kehittymisen riski on suurin niillä henkilöillä, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa tekijä IX -lääkkeillä, tyypillisesti pienillä lapsilla.

Veritulpat

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista kohdista koskee sinua, sillä niihin liittyy suurempi veritulppien riski Refixia-hoidon aikana:

- olet ollut äskettäin leikkauksessa
- sinulla on jokin toinen vakava sairaus, esim. maksasairaus, sydänsairaus tai syöpä
- sinulla on sydänsairauden riskitekijöitä, esim. korkea verenpaine, ylipaino tai tupakoit.

Munuaissairaus (nefroottinen oireyhtymä)

B-hemofiliapotilailla, joilla on tekijä IX -inhibiittoreita ja joilla on aiemmin ollut allergisia reaktioita, on olemassa pieni riski tietyn munuaissairauden, nefroottisen oireyhtymän, kehittymiselle suurten tekijä IX -annosten jälkeen.

Katetriin liittyvät ongelmat

Jos sinulla on keskuslaskimokatetri, sinulle voi kehittyä infektioita tai veritulppia katetrointikohtaan.

Muut lääkevalmisteet ja Refixia

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Refixia-valmisteen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Refixia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Refixia sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli senvoidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Refixia-valmistetta käytetään

Refixia-hoidon aloittaa lääkäri, joka on perehtynyt B-hemofiliapotilaiden hoitoon. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma, miten Refixia-valmistetta käytetään.

Lääkärisi laskee sinulle oikean annoksen. Annos riippuu painostasi ja siitä, mihin lääkettä käytetään.

Verenvuotojen ennaltaehkäisy

Tavanomainen Refixia-annos on 40 kansainvälistä yksikköä (IU) painokiloa kohti. Se annetaan yhtenä injektiona joka viikko. Tarpeesi mukaan lääkäri voi valita toisen annoksen tai muuttaa sitä, kuinka usein injektio pitää antaa.

Verenvuodon hoito

Tavanomainen Refixia-annos on 40 kansainvälistä yksikköä (IU) painokiloa kohti. Verenvuodon sijainnista ja vaikeudesta riippuen saatat tarvita suuremman annoksen (80 IU/kg) tai lisäinjektioita. Keskustele lääkärin kanssa tarvitsemastasi annoksesta ja injektio kertojen määrästä.

Käyttö lapsille ja nuorille

Refixia-valmistetta saa käyttää vain nuorille (12-vuotiaille ja sitä vanhemmille). Nuorille annos lasketaan myös painon mukaan ja se on sama kuin aikuisille.

Miten Refixia annetaan

Refixia on saatavilla kuiva-aineena ja liuottimena, joista valmistetaan liuos (käyttövalmiiksi saatettu), ja se annetaan injektiona laskimoon. Katso lisätietoja kohdasta ”Refixia-valmisteen käyttöohjeet”.

Jos käytät enemmän Refixia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Refixia-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinun on lisättävä tarvitsemaasi Refixia-valmisteen määrää merkittävästi verenvuodon pysäyttämiseksi, keskustele lääkärin kanssa välittömästi. Ks. lisätietoa kohdasta 2 ”Allergiset reaktiot ja inhibiittorien kehittyminen”.

Jos unohdat käyttää Refixia-valmistetta

Jos unohdat annoksen, injisoi unohtunut annos heti, kun muistat. Älä injisoi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Jos lopetat Refixia-valmisteen käytön

Jos lopetat Refixia-valmisteen käytön, et ehkä enää saa suojaa verenvuotoja vastaan tai tämänhetkinen vuotosi ei tyrehdy. Älä lopeta Refixia-valmisteen käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot ovat mahdollisia tätä lääkettä annosteltaessa.

Jos äkillisiä, vaikeita allergisia (esim. anafylaktisia) reaktioita esiintyy, injisoiminen pitää lopettaa välittömästi. Sinun pitää ottaa yhteys lääkäriisi tai hätäkeskukseen välittömästi, jos sinulla on vaikean allergisen reaktion (anafylaktisen reaktion) ensimmäisiä merkkejä, kuten

- nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- hengenahdistusta tai vinkuva hengitys
- puristusta rinnassa

- huulten, kielen, kasvojen tai käsien punoitusta ja/tai turvotusta
- ihottumaa, nokkosihottumaa, paukumia tai kutinaa
- kalpea ja kylmä iho, nopea sydämensyke ja/tai huimausta (matala verenpaine).

Refixia-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- kutina
- pistoskohdan ihoreaktiot
- pahoinvointi (kuvotus)
- uupumus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta)

- allergiset reaktiot (yliherkkyys). Nämä voivat muuttua vaikeiksi ja olla hengenvaarallisia (anafylaktiset reaktiot)
- sydämentykytys
- kuumotus.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista)

- neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit)
- anafylaktiset reaktiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Refixia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Refixia-valmistetta kotelossa ja injektiopullon ja esitäytetyn ruiskun etiketeissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätymä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Refixia-valmiste voidaan ottaa pois jääkaapista enintään 6 kuukauden ajaksi ja säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C). Merkitse koteloon päivämäärä, jolloin Refixia otetaan jääkaapista huoneenlämpöön. Tämä uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ei saa koskaan ylittää kotelossa alunperin mainittua päivämäärää. Jos lääkettä ei ole käytetty ennen uutta viimeistä käyttöpäivämäärää, se on hävitettävä. Kun lääkettä on säilytetty huoneenlämmössä, sitä ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin.

Käytä injektiooneste välittömästi liuoksen valmistamisen (käyttövalmiiksi saattamisen) jälkeen. Jos sitä ei voida käyttää välittömästi, käytä se 24 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään jääkaapissa 2 °C - 8 °C:ssa tai 4 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään jääkaapin ulkopuolella enintään 30 °C:ssa.

Injektiopullossa oleva kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista. Älä käytä kuiva-ainetta, jos väri on muuttunut.

Liuetettu liuos on kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuotettua liuosta, jos huomaat hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Refixia sisältää

- Vaikuttava aine on nonakogi beetapegoli (pegyloitu ihmisen hyytymistekijä IX (rDNA)). Jokainen Refixia-injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU, 1000 IU tai 2000 IU nonakogi beetapegolia, mikä vastaa järjestyksessä noin 125 IU/ml:n, 250 IU/ml:n tai 500 IU/ml:n pitoisuuksia histidiiniliuottimella liuottamisen jälkeen.
- Kuiva-aineen muut aineet ovat natriumkloridi, histidiini, sakkaroosi, polysorbaatti 80, mannitoli, natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo.
- Steriloidun liuottimen aineet ovat histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Refixia on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (500 IU:n, 1000 IU:n tai 2000 IU:n kuiva-aine injektiopullossa ja 4 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa, männänvarsi ja injektiopulloliitin – pakkauskoko on 1).
- Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista ja liuotin kirkasta ja väritöntä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Refixia-valmisteen käyttöohjeet

Lue nämä ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät Refixia-valmistetta.

Refixia on kuiva-ainetta. Ennen injektiota on valmistettava (saatettava käyttövalmiiksi) liuos ruiskussa olevalla liuottimella. Liuotin on histidiiniliuosta. Käyttövalmiiksi saatettu liuos täytyy injisoida laskimoon. Tässä pakkauksessa olevat välineet on suunniteltu Refixia-valmisteen liuottamista ja injisoimista varten.

Tarvitset myös infuusiovälineet (letkun ja siipineulan), steriilejä alkoholilla kostutettuja desinfektiopyyhkeitä, sideharsotyynyjä ja laastareita. Nämä välineet eivät sisälly Refixia-pakkaukseen.

Älä käytä välineitä ellet ole saanut tarvittavaa koulutusta lääkäriltäsi tai sairaanhoitajaltasi.

Pese aina kätesi ja varmista, että ympäristösi on puhdas.

Kun valmistelet ja injisoit lääkettä laskimoon, on tärkeää, että **käytät puhdasta ja mikrobitonta (aseptista) tekniikkaa**. Väärän tekniikan myötä mikrobit voivat päästä vereen ja aiheuttaa tartuntoja.

Älä avaa välineitä ennen kuin olet valmis käyttämään niitä.

Älä käytä välineitä, jos ne ovat pudonneet tai vahingoittuneet. Ota sen sijaan käyttöön uusi pakkaus.

Älä käytä välineitä, jos ne ovat vanhentuneet. Käytä sen sijaan uutta pakkausta. Viimeinen käyttöpäivämäärä 'EXP' on painettu koteloon ja injektiopulloon, injektiopulloliittimeen ja esitäytettyyn ruiskuun.

Älä käytä välineitä, jos epäilet, että ne eivät ole puhtaita. Ota sen sijaan käyttöön uusi pakkaus.

Älä heitä mitään välineistä pois ennen kuin olet injisoinut liuotetun liuoksen.

Välineet ovat kertakäyttöisiä.

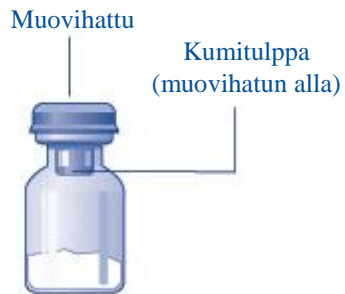
Sisältö

Pakkaus sisältää:

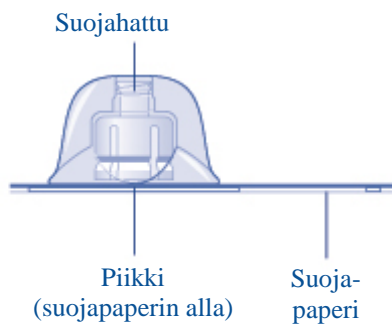
- yhden injektiopullon Refixia-kuiva-ainetta
- yhden injektiopulloliittimen
- yhden esitäytetyn ruiskun liuotinta
- yhden männänvarren (ruiskun alla).

Yleiskuva

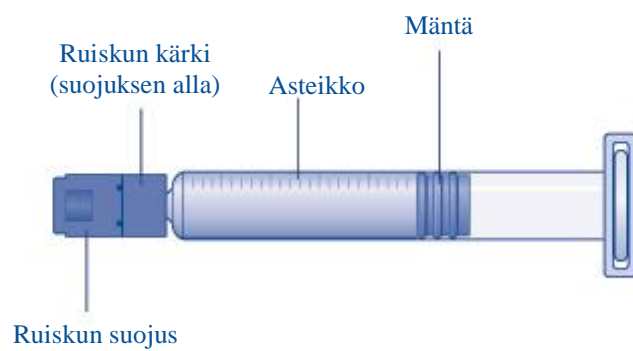
Refixia-kuiva-ainepullo



Injektiopulloliitin



Esitäytetty ruisku liuotinta

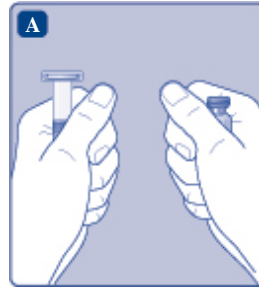


Männänvarsi



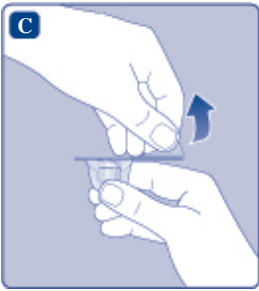
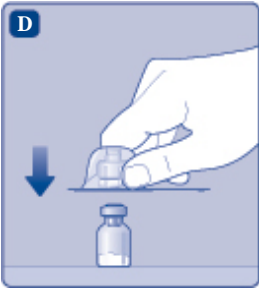
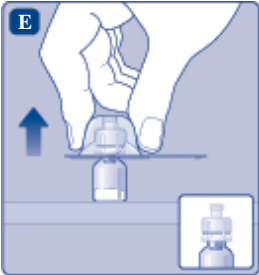
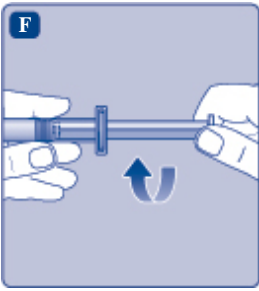
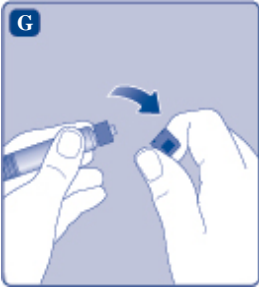
1. Injektiopullon ja ruiskun valmisteleminen


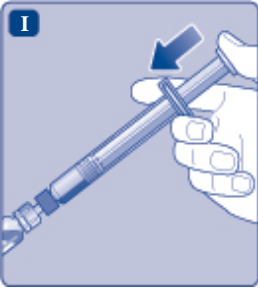


- **Ota niin monta Refixia-pakkausta kuin tarvitset.**
- **Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.**
- **Tarkista** pakkauksesta **nimi, vahvuus ja väri** varmistaaksesi, että se sisältää oikeaa valmistetta.
- **Pese kätesi** ja kuivaa ne kunnolla käyttäen puhdasta pyyhettä tai ilmakeivausta.
- Ota injektiopullo, injektiopulloliitin ja esitäytetty ruisku pois kotelosta. **Jätä männänvarsi koskemattomana koteloon.**
- **Lämmitä injektiopullo ja esitäytetty ruisku huoneenlämpöiseksi.** Voit tehdä sen pitämällä niitä käsissäsi niin kauan, että ne tuntuvat yhtä lämpimiltä kuin kätesikin.
- **Älä lämmitä** injektiopulloa ja esitäytettyä ruiskua **millään muulla tavalla.**



- **Poista muovihattu injektiopullost.** Jos muovihattu on irti tai puuttuu, **älä käytä pulloa.**
- **Pyyhi injektiopullon kumitulppa desinfektiopyyhkeellä** ja anna sen kuivua muutama sekunti ennen käyttöä, jotta se olisi mahdollisimman puhdas.
- **Älä koske sormilla kumitulppaan, ettei siihen siirry mikrobeja.**



<p>2. Kiinnitä injektiopulloliitin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poista suojapaperi injektiopulloliittimestä. <p>Jos suojapaperi ei ole kunnolla kiinni tai se on rikkoutunut, älä käytä injektiopulloliitintä.</p> <p>Älä ota liitintä pois suojahatusta. Jos kosket injektiopulloliittimen piikkiin, sormistasi voi siirtyä siihen mikrobeja.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Laita injektiopullo tasaiselle ja kiinteälle alustalle. • Käännä suojahattu toisin päin ja napsauta liitin kiinni injektiopulloon. <p>Kun liitin on kiinnitetty injektiopulloon, älä enää poista sitä.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Purista suojahattua kevyesti peukalolla ja etusormella kuvan mukaisesti. <p>Poista suojahattu injektiopulloliittimestä.</p> <p>Älä nosta liitintä injektiopullosta kun poistat suojahatun.</p>	
<p>3. Yhdistä männänvarsi ja ruisku</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ota männänvarren leveästä päästä kiinni ja ota se pois kotelosta. Älä koske männänvarren sivuihin tai kierteisiin. Jos kosket sivuihin tai kierteisiin, sormistasi voi siirtyä niihin mikrobeja. • Yhdistä männänvarsi välittömästi ruiskuun kiertämällä sitä myötäpäivään kiinni esitäytetyn ruiskun sisällä olevaan mäntään, kunnes tunnet vastuksen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Poista suojeus esitäytetystä ruiskusta taivuttamalla sitä alaspäin kunnes rei'itys murtuu. • Älä koske suojuksen alla olevaan ruiskun kärkeen. Jos kosket ruiskun kärkeen, sormistasi voi siirtyä siihen mikrobeja. 	

<p>Jos ruiskun suojus on irrallaan tai puuttuu, älä käytä esitäytettyä ruiskua.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Kierrä esitäytetty ruisku tiukasti kiinni injektiopulloliittimeen, kunnes tunnet vastuksen. 	
<p>4. Liuota kuiva-aine liuottimella</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidä esitäytettyä ruiskua hieman kallellaan injektiopullon osoittaessa alaspäin. • Paina männänvartta ruiskuttaaksesi kaiken liuottimen injektiopulloon. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pidä männänvartta alas painettuna ja pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on kokonaan liuennut. <p>Älä ravista injektiopulloa, koska se voi aiheuttaa vaahtoaamista.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarkista liuotettu liuos. Sen täytyy olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos havaitset vieraita hiukkasia tai värimuutoksia, älä käytä sitä. Käytä sen sijaan uutta pakkausta. 	
<p>Refixia suositellaan käytettäväksi heti liuottamisen jälkeen. Tämä siksi, että jos sitä ei käytetä heti, lääke ei välttämättä enää ole steriiliä vaan voi aiheuttaa tulehduksia.</p> <p>Jos et voi käyttää liuotettua Refixia-liuosta heti, se pitää käyttää 4 tunnin kuluessa säilytettynä huoneenlämmössä (enintään 30 °C) ja 24 tunnin kuluessa säilytettynä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Säilytä liuotettu valmiste injektiopullossa.</p> <p>Liuotettu Refixia-liuos ei saa jäätymä eikä sitä saa säilyttää ruiskussa.</p> <p>Pidä liuotettu Refixia-liuos pois suorasta valosta.</p> <p> Jos annoksesi vaatii useamman kuin yhden injektiopullon, toista vaiheet A–J uusilla injektiopulloilla, injektiopulloliittimillä ja esitäytetyillä ruiskuilla, kunnes olet saanut tarvitsemasi annoksen.</p>	

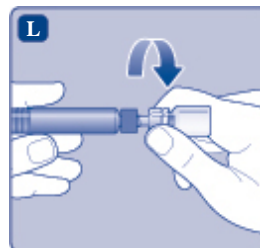
- **Pidä männänvarsi kokonaan sisään painettuna.**
- **Käännä ruisku** injektiopulloineen ylösalaisin.
- **Lopeta männänvarren painaminen ja anna sen liikkua itsestään takaisinpäin,** kun käyttövalmis liuos täyttää ruiskun.
- **Vedä männänvartta hieman alaspäin** vetääksesi käyttövalmiin liuoksen ruiskuun.
- **Jos tarvitset vain osan koko annoksesta, katso ruiskussa olevasta asteikosta kuinka paljon käyttövalmista liuosta otat ja seuraa lääkärisi ja sairaanhoitajasi ohjeita.**

Jos ruiskussa on jossain vaiheessa liikaa ilmaa, ruiskuta ilma takaisin injektiopulloon.

- Pidä injektiopulloa ylösalaisin ja **napauta ruiskua kevyesti**, jotta saisit mahdolliset ilmakuplat nousemaan sen yläosaan.
- **Paina männänvartta** hitaasti, kunnes kaikki ilmakuplat on poistettu.



- **Kierrä injektiopulloliitin** injektiopulloineen **irti.**
- **Älä koske ruiskun kärkeen.** Jos kosket ruiskun kärkeen, sormistasi voi siirtyä siihen mikrobeja.



5. Injisoi liuotettu liuos

Refixia on nyt valmis injisoitavaksi laskimoon.

- Injisoi käyttövalmis liuos lääkärisi tai sairaanhoitajasi neuvomalla tavalla.
- Injisoi hitaasti 1–3 minuutin ajan.
- Älä sekoita Refixia-valmistetta minkään muun infuusion tai lääkkeen kanssa.

Refixia-valmisteen injisoiminen neulattoman laskimokatetriyhdistäjän kautta

Varoitus: Esitötetty ruisku on tehty lasista ja se on suunniteltu yhteensopivaksi tavallisten luer-lock-liitinten kanssa. Jotkin neulattomat yhdistäjät, joissa on sisäinen piikki, ovat yhteensopimattomia esitötetyn ruiskun kanssa. Tämä yhteensopimattomuus voi estää lääkkeen annon ja/tai johtaa neulattoman yhdistäjän vaurioitumiseen.

Liuoksen injisoiminen keskuslaskimovälineiden (CVAD) avulla kuten keskuslaskimokatetriin tai ihonalaiseen porttiin:

- Käytä puhdasta ja mikrobittonta (aseptista) tekniikkaa. Seuraa yhdistäjän ja keskuslaskimovälineiden ohjeita oikeasta käytöstä ja kysy neuvoa lääkäriltäsi tai sairaanhoitajalta.
- Keskuslaskimovälineiden kautta injisoimiseen voidaan tarvita steriili, 10 ml muoviruisku, johon käyttövalmis liuos vedetään. Tämä on tehtävä heti vaiheen J jälkeen.
- Jos keskuslaskimovälineen letku pitää huuhdella ennen Refixia-injektiota tai sen jälkeen, käytä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta injektiota varten.

Hävittäminen

- **Injektion jälkeen hävitä** kaikki käyttämätön Refixia-liuos, ruisku ja infuusiovälineet, injektiopullo ja injektiopulloliitin sekä muu jäte apteekkihenkilökunnan neuvomalla tavalla.

Älä heitä niitä tavalliseen kotitalousjätteeseen.



Älä pura välineitä ennen hävitystä.

Älä käytä välineitä uudelleen.