

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Refixia 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Refixia 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 a.e. af nonacog beta pegol*.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af Refixia um það bil 125 a.e. af nonacog beta pegol.

Refixia 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 a.e. af nonacog beta pegol*.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af Refixia um það bil 250 a.e. af nonacog beta pegol.

Refixia 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 2.000 a.e. af nonacog beta pegol*.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af Refixia um það bil 500 a.e. af nonacog beta pegol.

Refixia 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 3.000 a.e. af nonacog beta pegol*.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af Refixia um það bil 750 a.e. af nonacog beta pegol.

*raðbrigða manna storkupáttur IX, framleiddur með raðbrigða DNA tækni í CHO (e. Chinese Hamster Ovary) frumum, samtengt 40 kDa pólýetýlenglykóli (PEG).

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með einsstigs storkuprófi Evrópsku lyfjaskrárinnar. Sértek virkni Refixia er um það bil 144 a.e./mg prótein.

Refixia er hreinsaður raðbrigða manna storkupáttur IX (rFIX), með 40 kDa pólýetýlenglykóli (PEG) sem er tengt sértekt við ákveðnar N-tengdar fjölsykrur í rFIX virkjunarpeptíðinu. Þegar Refixia er virkjað er virkjunarpeptíðið, þ.m.t. 40 kDa pólýetýlen-glycólhlutinn, klofið frá þannig að upprunalegi virkjaði storkupáttur IX stendur eftir. Upprunaleg amínósýruröð rFIX í Refixia er nákvæmlega eins og Ala148 samsætuform storkupáttar IX úr plasma manna. Engin aukaefni frá mönnum eða úr dýraríkinu eru notuð við frumuræktun, hreinsun, tengingu eða samsetningu Refixia.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt til beinhvítt.

Leysirinn er tær og litlaus.

pH-gildi: 6,4.

Osmólalstyrkur: 272 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við blæðingum hjá sjúklingum 12 ára og eldri með dreyrasýki B (meðfæddur skortur á storkupætti IX).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð dreyrasýki.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Refixia hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður.

Eftirlit með meðferð

Ekki er þörf á reglulegu eftirliti með virknistigi storkupáttar IX vegna skammtaaðlögunar. Skammtaaðlögun fór ekki fram í klínískum prófunum. Lágstyrkur storkupáttar IX í jafnvægi var að meðaltali yfir 15% hjá öllum aldurshópum, nánari upplýsingar eru í kafla 5.2.

Vegna víxlverkunar pólýetýlenglykóls (PEG) við ýmsa aPTT-hvarfmiðla í einsstigs storkuprófinu er mælt með því að nota litmyndunarpróf (t.d. Rox Factor IX eða Biophen) þegar þörf er á eftirliti. Ef ekki er unnt að nota litmyndunarpróf er mælt með því að nota einsstigs storkupróf með aPTT-hvarfmiðli (t.d. Cephascreen) sem metið er hæft til notkunar með Refixia. Vitað er að niðurstöður einsstigs storkuprófs eru mjög háðar aPTT-hvarfmiðlinum og þeim viðmiðunarstaðli sem notaður er, þegar um er að ræða lyf sem innihalda breytta langverkandi storkupætti. Þegar um Refixia er að ræða valda sumir hvarfmiðlar vanmati (30–50%), hins vegar valda flestir hvarfmiðlar sem innihalda kísilvíoxíð verulegu ofmati á virkni storkupáttar IX (yfir 400%). Af þeim sökum ætti að forðast hvarfmiðla sem byggðir eru á kísilvíoxíðgrunni. Mælt er með að nota tilvísunarrannsóknarstofu þegar ekki er hægt að framkvæma litmyndunarpróf eða viðurkennt einsstigs storkupróf á staðnum.

Skammtar

Fjöldi eininga af storkupætti IX sem gefnar eru er tilgreindur í alþjóðlegum einingum (a.e.), sem tengjast núverandi WHO staðli fyrir lyf sem innihalda storkupátt IX. Virkni storkupáttar IX í plasma er tilgreind annaðhvort sem hundradshluti (í hlutfalli við eðlileg gildi í plasma) eða í alþjóðlegum einingum (sbr. alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt IX í plasma).

Fyrirbyggjandi meðferð

40 a.e./kg líkamsþyngdar einu sinni í viku.

Íhuga má aðlögun skammta og skömmtunartíma út frá þeim gildum FIX sem nást og blæðingartilhneigingu hvers einstaklings. Lægstu gildi sem náðust með vikulegri meðferð með skammtinum 40 a.e./kg eru tekin saman í kafla 5.2.

Sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð sem gleyma skammti er ráðlagt að taka skammtinn strax og slíkt uppgötvast og halda svo áfram með hefðbundna vikulega skammtaáætlun eftir það. Forðast skal að nota tvöfaldan skammt.

Meðferð eftir þörfum

Skammtur og lengd uppbótarmeðferðar veltur á staðsetningu og umfangi blæðingar, sjá töflu 1 fyrir leiðbeiningar um skammtastærð í blæðingartilfellum.

Tafla 1 Meðhöndlun blæðingartilfella með Refixia

Alvarleiki blæðingar	Ráðlagður skammtur a.e./kg af Refixia	Skammtaráðleggingar
Snemmkomin liðblæðing, blæðing í vöðva eða munnholi. Umfangsmeiri liðblæðing, blæðing í vöðva eða margúll.	40	Mælt er með stökum skammti.
Alvarlegar eða lífshættulegar blæðingar.	80	Hægt er að gefa 40 a.e./kg sem viðbótarskammta.

Skurðaðgerð

Skammtastærð og skammtabil fyrir skurðaðgerð ræðst af aðgerðinni og staðbundnum meðferðarvenjum. Í töflu 2 má sjá almennar ráðleggingar.

Tafla 2 Meðferð með Refixia í skurðaðgerð

Tegund skurðaðgerðar	Ráðlagður skammtur a.e./kg líkamsþyngdar	Skammtaráðleggingar
Minniháttar skurðaðgerð, þar með talinn tanndráttur.	40	Gefa má viðbótarskammta ef þörf krefur.
Stór skurðaðgerð.	80	Skammtur fyrir aðgerð.
	40	Íhuga ætti að gefa 40 a.e./kg í tveimur endurteknum skömmtum (með 1–3 daga millibili) fyrstu vikuna eftir skurðaðgerð. Vegna langs helmingunartíma Refixia má lengja hlé milli skammta eftir aðgerð upp í einu sinni í viku eftir fyrstu vikuna, þar til blæðing hættir og bata er náð.

Börn

Ráðlagðir skammtar fyrir unglunga (12-18 ára) eru þeir sömu og fyrir fullorðna: 40 a.e./kg líkamsþyngdar. Ekki hefur enn verið sýnt fram á langtímaöryggi Refixia hjá börnum yngri en 12 ára.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Refixia er gefið í stakri inndælingu í bláæð á nokkrum mínútum eftir að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp í histidínleysinum. Ákvarða skal hraða inndælingar í samræmi við hvernig sjúklingur þolir lyfið, þó skal ekki dæla hraðar en 4 ml/mínútu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur eða ef umönnunaraðili á að sjá um lyfjagjöfina er þörf á viðeigandi þjálfun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmi fyrir hamstrapróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Hugsanlegt er að ofnæmisviðbrögð komi fram við notkun Refixia. Lyfið inniheldur snefil af próteinum úr hömstrum. Ef ofnæmiseinkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hætta notkun lyfsins samstundis og hafa samband við lækinn. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða, þ.m.t. ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þyngsli fyrir brjosti, hvæsandi öndun, lágþrýsting og bráðaofnæmi.

Ef lost kemur fram skal veita viðeigandi meðferð við losti.

Mótefnamyndun

Eftir endurtekna meðferð með lyfjum sem innihalda manna storkuþátt IX (rDNA) skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. myndunar hlutleysandi mótefna (hemla) sem skulu mæld í Bethesda-einingum (BU) með viðeigandi líffræðilegum prófunum.

Heimildir hafa sýnt fram á fylgni milli myndunar mótefna storkuþátta IX og ofnæmisviðbragða. Því þarf að meta hvort mótefni séu til staðar hjá sjúklingum sem fá ofnæmisviðbrögð. Leggja ber áherslu á að sjúklingar með mótefni storkuþátta IX geta verið í aukinni hættu á að fá bráðaofnæmi við endurtekið áreiti frá storkuþætti IX.

Vegna hættunnar á ofnæmisviðbrögðum við lyfjum sem innihalda storkuþátt IX skal fyrsta gjöf storkuþátta IX, í samræmi við mat þess læknis sem veitir meðferðina, vera framkvæmd undir læknisfræðilegri umsjá þar sem hægt er að beita viðeigandi læknisfræðilegri meðferð við ofnæmisviðbrögðum.

Hætta er á truflun þegar Nijmegen aðlagð Bethesda-próf fyrir mótefnahömlun er framkvæmt ef eftirstandandi virkni FIX er til staðar. Því er ráðlagt að forhita eða útskola til að tryggja að lágur títri mótefna mælist.

Segarek

Vegna hugsanlegrar hættu á vandamálum tengdum segareki skal hafa klínískt eftirlit m.t.t. fyrstu merkja segamyndunar og dreifðrar blóðstorknunar með viðeigandi líffræðilegum prófunum þegar lyfið er gefið sjúklingum með lifrarsjúkdóma, sjúklingum eftir aðgerð, nýburum eða sjúklingum sem eru í áhættuhóp fyrir segamyndun eða dreifða blóðstorknun (DIC). Í hverju slíku tilfalli skal meta ávinning meðferðar með Refixia gegn hættunni á þessum fylgikvillum.

Hjarta- og æðaáfall

Hjá sjúklingum með sögu um áhættuþætti í hjarta og æðum kann uppbótarmeðferð með storkuþætti IX að auka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Vandamál tengd æðaleggjum

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (central venous access device, CVAD) skal hafa í huga hættuna á fylgikvillum sem tengjast honum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, blóðsýkingu og segamyndun við æðalegginn.

Börn

Refixia er ekki ætlað til notkunar handa börnum (yngri en 12 ára) Varnaðarorð og varúðarreglur eiga við um fullorðna og unglina (12-18 ára).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Þegar um er að ræða meðferð með mörgum hettuglösum skal taka tillit til heildarnatríuminnihalds.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir manna storkuþáttar IX (rDNA) við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Dýrarannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar með storkuþætti IX. Þar sem dreyrásýki B er mjög sjaldgæf hjá konum er reynsla varðandi notkun storkuþáttar IX hjá barnshafandi konum og konum með börn á brjósti ekki til staðar. Storkuþátt IX ætti því aðeins að nota á meðgöngu eða samhliða brjóstagjöf ef það er algerlega nauðsynlegt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Refixia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (m.a. ofnæmisbjúgur, sviði og stingir á innrennslisstað, hrollur, roði, útbreiddur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfgi, ógleði, eirðarleysi, hraðsláttur, þyngsli fyrir brjósti, dofi, uppköst, hvæsandi öndun) hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram við

notkun storkupáttar IX sem framleiddur er með raðbrigðærfdætkni en geta í sumum tilvikum orðið að alvarlegu bráðaofnæmi (m.a. lost). Í sumum tilfellum hafa þessi viðbrögð þróast yfir í alvarlegt bráðaofnæmi og þau hafa komið fram á svipuðum tíma og mótefni storkupáttar IX (sjá einnig kafla 4.4). Skýrt hefur verið frá nýrungaheilkenni eftir að reynt hefur verið að framkalla ónæmisþol hjá sjúklingum með dreyrasyki B með mótefni gegn storkupætti IX og sögu um ofnæmisviðbrögð.

Örsjaldan hefur myndast mótefni gegn hamstrapróteinum og ofnæmisviðbrögð því tengdu komið fram.

Sjúklingar með dreyrasyki B geta myndað hlutleysandi mótefni (hemla) gegn storkupætti IX. Mótefnamyndun kemur fram sem ófullnægjandi klínísk svörun. Í þeim tilvikum er ráðlagt að leita til sérhæfðrar dreyrasykismiðstöðvar.

Hugsanleg hætta er á segareki eftir gjöf lyfja sem innihalda storkupátt IX, hætta eykst ef gefnar eru lyfjablöndur með litlum hreinleika. Notkun á storkupætti IX með litlum hreinleika hefur verið tengd við tilvik hjartadreps, dreifðrar blóðstorkunar, segamyndunar í bláæðum og lungnablóðrek. Notkun lyfja á borð við Refixia, sem innihalda storkupátt IX með miklum hreinleika, tengist mjög sjaldan slíkum aukaverkunum.

Tafla með aukaverkunum

Taflan hér að neðan er sett fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum.

Tíðni er metin samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í þeim klínísku rannsóknum sem er lokið hafa verið hafa alls 115 karlkyns sjúklingar með miðlungs eða alvarlega dreyrasyki B sem hafa áður fengið meðferð, fengið Refixia í samtals 170 sjúklingaár.

Tafla 3 Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi Bráðaofnæmi Mótefni	Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	Klái*	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Hitakóf Viðbrögð á stungustað**	Algengar Sjaldgæfar Algengar

*Klái felur í sér hugtökin klái og eyrnklái

**Viðbrögð á stungustað eru m.a. verkur á stungustað, verkur á innrennslisstað, bólga á stungustað, roði á stungustað og útbrot á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í yfirstandandi rannsókn á sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð hefur bráðaofnæmi komið fram á svipuðum tíma og mótefni storkupáttar IX í kjölfar meðferðar með Refixia. Ekki eru fyrirbyggjandi nægjanleg gögn til að segja til um myndun mótefna hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Börn

Refixia er ætlað til notkunar handa börnum 12 ára og eldri. Ekki kom fram neinn munur á öryggi Refixia þegar borin voru saman unglingar (12-18 ára) og fullorðnir sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun allt að 169 a.e./kg í klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið greint frá einkennum vegna ofskömmunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blæðingarlyf, faktor IX; ATC-flokkur: B02BD04.

Verkunarháttur

Refixia er hreinsaður raðbrigða manna storkuþáttur IX (rFIX), með 40 kDa pólýetýlenglýkóli (PEG) sem tengt er próteininu. Mólþyngd Refixia er að meðaltali um það bil 98 kDa og mólþyngd próteinhlutans eins sér er 56 kDa. Við virkjun Refixia er virkjunarpeptíðið, þ.m.t. 40 kDa pólýetýlenglýkól-hlutinn, klofið frá, og upprunalega, virkjaða storkuþáttar IX sameindin stendur eftir.

Storkuþáttur IX er stök sykurpróteinkeðja. Hann er K-vítamínháður storkuþáttur sem framleiddur er í lifur. Storkuþáttur IX er virkjaður með storkuþætti XIa og með storkuþætti VII/vefjastorkufléttu. Virkjaður storkuþáttur IX ásamt virkjuðum storkuþætti VIII virkja storkuþátt X. Virkjaður storkuþáttur X breytir síðan prótrombíni í trombín. Síðan breytir trombín fíbrínógeni í fíbrín og kökkur myndast. Dreyrasýki B er blóðstorkuröskun sem erfist kynbundið og er vegna minnkaðs magns storkuþáttar IX og leiðir til mikilla liðblæðinga, blæðinga í vöðva eða í innri líffæri, annaðhvort sjálfkrafa eða vegna áverka eða skurðaðgerða. Við uppþátarmeðferð eykst magn storkuþáttar IX í plasma og þannig verður tímabundin leiðrétting á skorti á blóðstorkuþættinum og tilhneiging til blæðinga minnkar.

Verkun

Þær klínísku prófanir sem er lokið eru ein 1. stigs rannsókn og fjórar 3. stigs fjölsetra rannsóknir án samanburðar.

Fyrirbyggjandi meðferð

Fimmtíu og fjórir af sjúklingunum, úr öllum aldurshópum, fengu fyrirbyggjandi meðferð með skammtinum 40 a.e./kg einu sinni í viku, af þeim voru 23 (43%) sjúklingar án blæðingartilfella.

Lykilrannsókn

74 sjúklingar tóku þátt í lykilrannsókninni, bæði unglingar (13-17 ára) og fullorðnir (18-65 ára). Allir höfðu fengið meðferð áður. Einn hópur rannsóknarinnar var opinn hópur sem fékk meðferð eftir þörfum í um það bil 28 vikur, að auki voru tveir hópar sem fengu fyrirbyggjandi meðferð, og var þeim

slembiraðað einblint til að fá annaðhvort 10 a.e./kg eða 40 a.e./kg einu sinni í viku í um það bil 52 vikur. Þegar meðferð með 10 a.e./kg var borin saman við meðferð með 40 a.e./kg var blæðingartíðni á ársgrundvelli 49% lægri hjá sjúklingum sem fengu 40 a.e./kg (95% CI: 5%, 73%) heldur en hjá sjúklingum sem fengu 10 a.e./kg ($p < 0,05$).

Miðgildi (IQR) blæðingartíðni á ársgrundvelli (e. annual bleeding rate, ABR) hjá sjúklingum (13–65 ára) sem fengu fyrirbyggjandi skammtinn 40 a.e./kg einu sinni í viku var 1,04 (0,00; 4,01), blæðingartíðni á ársgrundvelli vegna áverka var 0,00 (0,00; 2,05), blæðingartíðni á ársgrundvelli í lið var 0,97 (0,00; 2,07) og sjálfsprottinn blæðingartíðni á ársgrundvelli var 0,00 (0,00; 0,99).

Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingartíðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Í þessari lykilrannsókn hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum komu fram 70 blæðingar milli lyfjagjafa (e. breakthrough bleeding episodes) hjá 16 af þeim 29 sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með 40 a.e./kg. Heildarárangur í meðferð blæðinga milli lyfjagjafa var 97,1% (67 af 69 metnum blæðingum). Alls voru 69 (98,6%) af 70 blæðingartilfellum meðhöndluð með einni inndælingu. Blæðingartilfelli sem voru væg eða miðlungs alvarleg voru meðhöndluð með Refixia í skammtinum 40 a.e./kg.

Af 29 unglingum og fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð voru 13 sjúklingar með 20 markliði meðhöndlaðir í eitt ár með vikulegum fyrirbyggjandi skömmtum af 40 a.e./kg. Af þessum 20 liðum voru átján (90%) ekki lengur metnir sem markliðir í lok rannsóknarinnar.

Meðferð eftir þörfum

Í lykilrannsókninni var hópur sem ekki var slembiraðaður þar sem 15 sjúklingar fengu 40 a.e./kg skammta eftir þörfum við vægum eða miðlungs alvarlegum blæðingum og 80 a.e./kg við alvarlegum blæðingum. Heildarárangur (skilgreindur sem mjög góður eða góður árangur) við meðferð blæðinga var 95% þar sem 98% blæðinganna voru meðhöndlaðar með einni eða tveimur inndælingum.

Börn

Refixia er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

Framkvæmd var rannsókn með 25 börnum (0-12 ára) sem höfðu áður fengið meðferð og fengu fyrirbyggjandi skammt 40 a.e./kg einu sinni í viku.

Hjá börnum á aldrinum 0-12 ára var miðgildi (IQR) blæðingartíðni á ársgrundvelli 1,0 (0,00; 2,06) og tíðni sjálfsprottinna blæðinga var 0,00 (0,00; 0,00).

Við meðhöndlun blæðinga hjá börnum var heildarárangur (skilgreindur sem mjög góður eða góður árangur) 93% (39 af 42 blæðingum), þar sem 36 blæðingar (86%) voru meðhöndlaðar með 1 inndælingu og 5 (12%) blæðinga voru meðhöndlaðar með 2 inndælingum af Refixia.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsókn á Refixia hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Heildarblóðstöðvandi virkni

Blæðingartilfelli sem voru væg eða miðlungs alvarleg voru meðhöndluð með Refixia í skammtinum 40 a.e./kg, og alvarlegar blæðingar voru meðhöndlaðar með skammtinum 80 a.e./kg, þar sem stök blæðing var metin sem alvarleg. Sjúklingur eða umönnunaraðili (við meðferð í heimahúsi) eða rannsakandi (við meðferð undir eftirliti heilbrigðisstarfsfólks) framkvæmdi heildarmat á blóðstöðvandi verkun með því að nota 4-þrepa kvarða þar sem verkun var metin sem mjög góð, góð, miðlungs eða slök. Heildarárangur (skilgreindur sem mjög góður eða góður árangur) við meðferð blæðinga var 93% (551 af 591 tilfelli). Af þeim 597 blæðingum sem meðhöndlaðar voru hjá 79 (75%) af 105 sjúklingum

var 521 blæðing (87%) meðhöndluð með 1 inndælingu og 60 blæðingar (10%) voru meðhöndlaðar með 2 inndælingum af Refixia.

Staðsetning blæðingarinnar hafði ekki áhrif á árangur meðferðar og þann skammt sem þurfti til að meðhöndla blæðingartilfellin. Einnig var árangur af meðferð blæðingartilfellanna óháður því hvort blæðingin var af völdum áverka eða sjálfsprottin.

Skurðaðgerð

Þrjár rannsóknir voru gerðar á samtals 15 stórum og 26 minniháttar skurðaðgerðum (sjúklingar á aldrinum 13 til 56 ára), af þeim var ein rannsókn eingöngu helguð skurðaðgerðum. Blóðstöðvandi áhrif Refixia við skurðaðgerð voru staðfest með 100% árangri í 15 stóru skurðaðgerðunum sem rannsóknirnar tóku til. Allar minniháttar skurðaðgerðirnar sem metnar voru tókust vel.

Í rannsókn sem eingöngu var helguð skurðaðgerðum tók greining á verkun til 13 stórra skurðaðgerða sem gerðar voru á 13 sjúklingum (fullorðnum og unglíngum) sem áður höfðu fengið meðferð. Um var að ræða 9 bæklunarskurðaðgerðir, 1 skurðaðgerð á maga eða þörmum og 3 skurðaðgerðir í munnholi. Sjúklingarnir fengu einn 80 a.e./kg skammt með inndælingu fyrir aðgerð á aðgerðardegi og 40 a.e./kg skammta með inndælingu eftir aðgerð. 80 a.e./kg skammtur af Refixia fyrir aðgerð var áhrifaríkur og enginn sjúklingur þurfti á aukaskömmtum að halda á aðgerðardegi. Á 1. til 6. degi eftir aðgerð var miðgildi viðbótarskammta 40 a.e./kg sem gefnir voru 2,0, og á 7. til 13. degi eftir aðgerð var það 1,5. Meðaltal heildargjafar Refixia við og eftir skurðaðgerð var 241 a.e./kg (bil: 81-460 a.e./kg).

5.2 Lyfjahvörf

Refixia hefur langan helmingunartíma í samanburði við óbreyttan storkupátt IX. Allar lyfjahvarfarannsóknir á Refixia voru gerðar á sjúklingum með dreyrasyki B sem höfðu áður fengið meðferð (storkupáttur IX $\leq 2\%$). Greining plasmasýna var gerð með einsstigs storkuprófinu (e. one-stage clotting assay).

Lyfjahvarfapættir við jafnvægi hjá unglíngum og fullorðnum koma fram í töflu 4

Tafla 4 Lyfjahvarfapættir Refixia (40 a.e./kg) við jafnvægi hjá unglíngum og fullorðnum (margfeldismeðaltal (CV%))

Lyfjahvarfapáttur	13–17 ára N=3	≥18 ára N=6
Helmingunartími ($t_{1/2}$) (klukkustundir)	103 (14)	115 (10)
Stigvaxandi heimtur (IR) (a.e./ml á a.e./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Flatarmál undir ferli (AUC) _{0-168 klst.} (a.e.*klst./ml)	91 (22)	93 (15)
Úthreinsun (CL) (ml/klst./kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Meðaldvalartími (MRT) (klukkustundir)	144 (15)	158 (10)
Dreifingarúmmál (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Virgni storkupáttar IX 168 klst. eftir gjöf (a.e./ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Úthreinsun = úthreinsun aðlöguð að líkamsþyngd; stigvaxandi heimtur = stigvaxandi heimtur 30 mínútum eftir gjöf lyfs, dreifingarúmmál = dreifingarúmmál við jafnvægi aðlagð að líkamsþyngd. CV = frávikshlutfall.

Hjá öllum sjúklingum sem metnir voru í jafnvægislyfjahvarfalotunni var virknistig storkupáttar IX yfir 0,24 a.e./ml 168 klukkustundum eftir lyfjagjöf þegar skammturinn 40 a.e./kg var gefinn einu sinni í viku.

Lyfjahvarfapættir eftir staka skammta af Refixia koma fram í töflu 5. Refixia er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára.

Tafla 5 Lyfjahvarfapættir stakra skammta af Refixia (40 a.e./kg) eftir aldri (margfeldismeðaltal (CV%))

Lyfjahvarfapættur	0–6 ára N=12	7–12 ára N=13	13–17 ára N=3	≥18 ára N=6
Helmingunartími ($t_{1/2}$) (klukkustundir)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Stigvaxandi heimtur (IR) (a.e./ml á a.e./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Flatarmál undir ferli (AUC_{inf}) (a.e.*klst./ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Úthreinsun (CL) (ml/klst./kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Meðaldvalartími (MRT) (klst.)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Dreifingarúmmál (V_{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Virgni storkupáttar IX 168 klst. eftir gjöf (a.e./ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Úthreinsun = úthreinsun aðlöguð að líkamsþyngd; stigvaxandi heimtur = stigvaxandi heimtur 30 mínútum eftir gjöf lyfs, dreifingarúmmál = dreifingarúmmál við jafnvægi aðlagð að líkamsþyngd. CV = frávikshlutfall.

Úthreinsun aðlöguð að líkamsþyngd var hærri hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna, eins og búist var við. Ekki var þörf á skammtaádlögun hjá börnum og unglingum í klínískum rannsóknum.

Meðal lágstyrkur við jafnvægi kemur fram í töflu 6; byggt á öllum mælingum fyrir lyfjagjöf sem gerðar voru á 8 vikna fresti við jafnvægi hjá öllum sjúklingum sem fengu skammtinn 40 a.e./kg. einu sinni í viku. Refixia er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára.

Tafla 6 Meðal lágstyrkur* Refixia (40 a.e./kg) við jafnvægi

	0–6 ára N=12	7–12 ára N=13	13–17 ára N=9	18–65 ára N=20
Áætlaður meðal lágstyrkur storkupáttar IX a.e./ml (95% öryggisbil)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)

* Lágstyrkur storkupáttar IX = virgni storkupáttar IX mæld fyrir næsta vikulega skammt (5 til 10 dögum eftir lyfjagjöf) við jafnvægi.

Lyfjahlvörf voru rannsökuð hjá 16 unglíngum og fullorðnum sjúklingum, af þeim voru 6 í kjörþyngd (líkamsþyngdarstuðull 18,5–24,9 kg/m²) og 10 voru í ofþyngd (líkamsþyngdarstuðull 25–29,9 kg/m²). Enginn augljós munur var á lyfjahlvörfum sjúklinga í kjörþyngd og ofþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsókn á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá öpum kom fram vægur og tímabundinn skjálfti 3 klst. eftir skammt og hjaðnaði innan 1 klst. Þessi skjálfti kom fram við Refixia skammta (3.750 a.e./kg) sem voru meira en 90 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn (40 a.e./kg) Ekki var hægt að greina ástæðu fyrir skjálftanum. Ekki hefur verið greint frá skjálftum í klínískum rannsóknum.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum.

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta hjá rottum og öpum fannst 40 kDa pólýéthýlenglýkól (PEG) þegar þekjufurumur æðahimnuflækju (choroid plexus) í heila voru litaðar á ónæmisvefjaefnafræðilegan hátt. Þessar niðurstöður tengdust ekki vefjaskemmdum eða óeðlilegum klínískum einkennum.

Í rannsóknum á dreifingu og brotthvarfi í músum og rottum var sýnt fram á að 40 kDa pólýéthýlenglýkól (PEG) hluti Refixia dreifðist víða og hvarf á brott úr líffærum og var skilinn út með plasma í þvagi (42-56%) og hægðum (28-50%). Byggt á gögnum úr líkani sem notaði rannsóknir á lokahelmingunartíma (15-49 daga) í vef úr rottum mun 40 kDa pólýéthýlenglýkól (PEG) hlutinn ná jafnvægi í öllum vefjum í mönnum eftir 1-2 ára meðferð.

Langtímarannsóknir hjá dýrum til að meta hvort Refixia hafi krabbameinsvaldandi áhrif, eða rannsóknir til að meta eiturverkanir Refixia á erfðæfni, eða rannsóknir á frjósemi, þroska eða æxlun hafa ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Natríumklóríð
Histidín
Súkrósi (E 473)
Pólýsorbit 80 (E 433)
Mannitól (E 421)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH) (E 524)
Saltsýra (til að stilla pH) (E 507)

Leysir

Histidín
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH) (E 524)
Saltsýra (til að stilla pH) (E 507)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, eða blanda það með öðrum innrennslislausnum en histidínleysinum sem fylgir með lyfinu, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin þakning

2 ár. Á endingartíma lyfsins má geyma Refixia við hita allt að 30 °C í eitt 6 mánaða tímabil. Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli. Skriðið dagsetninguna á lyfjaöskjuna þegar byrjað er að geyma lyfið við stofuhita.

Eftir blöndun

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. í kæli (2 °C – 8 °C) og í 4 klst. við stofuhita (≤ 30 °C) varið gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notenda og almennt er ekki mælt með að geyma hana lengur en 4 klukkustundir við stofuhita (≤ 30 °C) eða 24 klukkustundir í kæli (2 °C – 8 °C) nema blöndun hafi verið gerð með smitgát við vottaðar og stýrðar aðstæður. Geyma á blandaða lyfið í hettuglasinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsla við stofuhita og geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver þakning inniheldur:

- 1 glerhettuglas (tegund I) með stofni og með klóróbútýlgúmmítappa
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglasið fyrir blöndun
- 1 áfyllta sprautu með 4 ml af histidínleysi með bakflæðisvara (pólýprópýlen), gúmmístimpli (brómóbútýl) og sprautuhettu með tappa (brómóbútýl).
- 1 stimpilstöng (pólýprópýlen).

Þakningastærð 1.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Refixia á að gefa í bláæð eftir að stofninn hefur verið blandaður með leysinum sem er í meðfylgjandi sprautu. Eftir blöndun virðist lausnin tær og litlaus til aðeins gulleitur vökvi án sjáanlegra agna. Skoða skal blandaða lyfið sjónrænt með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Ekki á að nota lausnir sem eru skýjaðar eða innihalda botnfall. Geyma á blandaða lyfið í hettuglasinu.

Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Hraða inndælingar ber að ákveða í samræmi við hvernig sjúklingur þolir lyfið, þó skal ekki dæla hraðar en 4 ml/mínútu.

Einnig þarf að hafa innrennslissett (slöngu og fiðrildanál), sæfðar sprittþurrkur, grisjur og plástra við hendina. Þetta fylgir ekki með í Refixia þakningunni.

Ávallt skal viðhafa smitgát.

Förgun

Fargið sprautunni ásamt inndælingarbúnaði og hettuglasinu með millistykkinu á öruggan hátt eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003
EU/1/17/1193/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. júní 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að rannsaka hugsanleg áhrif PEG uppsöfnunar í æðahimnuflækju (choroid plexus) í heila og öðrum vefjum/líffærum, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis, sem unnin er úr skrá yfir sjúklinga með dreyrasyki samkvæmt samþykktu rannsóknaráætlun.	Niðurstöður lagðar fram: Q2-2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Refixia 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

nonacog beta pegol
(raðbrigða storkuþáttur IX)

2. VIRKT EFNI

Stungulyfsstofn: 500 a.e. nonacog beta pegol (u.þ.b. 125 a.e./ml eftir blöndun),

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: natríumklóríð, histidín, súkrósi, pólýsorbat 80, mannitól, natríumhýdroxíð, saltsýra

Leysir: histidín, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð, saltsýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Pakkning inniheldur: 1 hettuglas með stofni, 4 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 stimpilstöng og 1 millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð, eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 6 mánaða tímabil. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: _____

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1193/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Refixia 500 a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Refixia 500 a.e. stungulyfsstofn, lausn

nonacog beta pegol

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 a.e.

6. ANNAD

Novo Nordisk A/S

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Refixia 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

nonacog beta pegol
(raðbrigða storkuþáttur IX)

2. VIRKT EFNI

Stungulyfsstofn: 1.000 a.e. nonacog beta pegol (u.þ.b. 250 a.e./ml eftir blöndun),

3. HJÁLPAEFNI

Stungulyfsstofn: natríumklóríð, histidín, súkrósi, pólýsorbat 80, mannítól, natríumhýdroxíð, saltsýra

Leysir: histidín, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð, saltsýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Pakkning inniheldur: 1 hettuglas með stofni, 4 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 stimpilstöng og 1 millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð, eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 6 mánaða tímabil. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: _____

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1193/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Refixia 1.000 a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Refixia 1.000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

nonacog beta pegol

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 a.e.

6. ANNAÐ

Novo Nordisk A/S

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Refixia 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

nonacog beta pegol
(raðbrigða storkuþáttur IX)

2. VIRKT EFNI

Stungulyfsstofn: 2.000 a.e. nonacog beta pegol (u.þ.b. 500 a.e./ml eftir blöndun),

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: natríumklóríð, histidín, súkrósi, pólýsorbit 80, mannítól, natríumhýdroxíð, saltsýra

Leysir: histidín, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð, saltsýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Pakkning inniheldur: 1 hettuglas með stofni, 4 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 stimpilstöng og 1 millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð, eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 6 mánaða tímabil. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: _____

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1193/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Refixia 2.000 a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Refixia 2.000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

nonacog beta pegol

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2.000 a.e.

6. ANNAD

Novo Nordisk A/S

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Refixia 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

nonacog beta pegol
(raðbrigða storkuþáttur IX)

2. VIRKT EFNI

Stungulyfsstofn: 3.000 a.e. nonacog beta pegol (u.þ.b. 750 a.e./ml eftir blöndun),

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: natríumklóríð, histidín, súkrósi, pólýsorbat 80, mannitól, natríumhýdroxíð, saltsýra

Leysir: histidín, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð, saltsýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Pakkning inniheldur: 1 hettuglas með stofni, 4 ml af leysi í áfylltri sprautu, 1 stimpilstöng og 1 millistykki fyrir hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð, eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 6 mánaða tímabil. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: _____

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1193/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Refixia 3.000 a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Refixia 3.000 a.e. stungulyfsstofn, lausn

nonacog beta pegol

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3.000 a.e.

6. ANNAÐ

Novo Nordisk A/S

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Leysir fyrir Refixia

Histidínlausn

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 ml

6. ANNAD

Novo Nordisk A/S

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Refixia 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 2.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
Refixia 3.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn

nonacog beta pegol

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Refixia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Refixia
3. Hvernig nota á Refixia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Refixia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Refixia og við hverju það er notað

Hvað Refixia er

Refixia inniheldur virka efnið nonacog beta pegol. Það er langverkandi gerð af storkupætti IX. Storkupáttur IX er prótein sem er í blóði undir eðlilegum kringumstæðum og hjálpar til við að stöðva blæðingar.

Við hverju Refixia er notað

Refixia er notað til að meðhöndla og koma í veg fyrir blæðingar hjá sjúklingum 12 ára og eldri með dreyrásýki B (meðfæddur skortur á storkupætti IX).

Hjá sjúklingum með dreyrásýki B vantar storkupátt IX eða hann starfar ekki rétt. Refixia kemur í staðinn fyrir fjarverandi eða gallaðan storkupátt IX og hjálpar til við að mynda blóðkekki þar sem blæðingin er.

2. Áður en byrjað er að nota Refixia

Ekki má nota Refixia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir próteinum úr hömstrum.

Ef þú er ekki viss um hvort annað af ofantöldu á við um þig skaltu leita upplýsinga hjá læknum áður en þú notar lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Rekjanleiki

Mikilvægt er að skrá lotunúmer Refixia. Í hvert sinn sem þú færð nýjan pakka af Refixia, skaltu skrá niður dagsetningu og lotunúmer (sem kemur fram á pakkingunni á eftir Lot) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað.

Ofnæmisviðbrögð og myndun mótefna

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta skyndileg og alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) komið fram vegna Refixia. Stöðvaðu inndælinguna og hafðu tafarlaust samband við lækinn eða neyðarmóttöku ef þú færð ofnæmiseinkenni á borð við útbrot, ofsakláða, kláðabletti, kláða á stóru húðsvæði, roða og/eða þrota í vörum, tungu, andliti eða höndum, erfiðleika við að kyngja eða anda, mæði, hvæsandi öndun, þyngsli fyrir brjósti, föla og kalda húð, hraðan hjartslátt og/eða þig sundlar.

Læknirinn gæti þurft að meðhöndla þig strax vegna þessara viðbragða. Læknirinn gæti einnig gert blóðpróf til að athuga hvort þú hafir myndað hemla gegn storkuþætti IX (hlutleysandi mótefni) gegn lyfinu, þar sem hemlar geta myndast samhliða ofnæmisviðbrögðum. Ef þú hefur slíka hemla gætirðu verið í aukinni hættu á að fá skyndileg og alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) við áframhaldandi meðferð með storkuþætti IX.

Vegna hættu á ofnæmisviðbrögðum við storkuþætti IX skal upphafsmeðferð með Refixia fara fram á læknastofu eða undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns þar sem hægt er að veita viðeigandi læknishjálp vegna ofnæmisviðbragða, ef þörf krefur.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef blæðingin hættir ekki eins og búist var við eða ef þú þarft að auka verulega magnið af Refixia sem þú þarft til að stöðva blæðingu. Læknirinn framkvæmir blóðpróf til að athuga hvort þú hafir myndað hemla (hlutleysandi mótefni) gegn Refixia. Mesta hættan á myndun hemla er fyrir hendi hjá einstaklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfi með storkuþætti IX, gjarnan ung börn.

Blóðtappar

Láttu lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig vegna þess að aukin hættu er á myndun blóðtappa meðan á meðferð með Refixia stendur:

- ef þú hefur farið í aðgerð nýlega
- ef þú ert með annan alvarlegan sjúkdóm, t.d. lifrarsjúkdóm, hjartasjúkdóm eða krabbamein
- ef þú ert með áhættuþætti fyrir hjartasjúkdómum, t.d. háan blóðþrýsting, offituvandamál eða reykir.

Nýrnasjúkdómur (nýrungaheilkenni)

Hætta er á þróun ákveðins nýrnasjúkdóms sem kallast „nýrungaheilkenni“ eftir gjöf á storkuþætti IX í stórum skömmtum hjá sjúklingum með dreyrasýki B og mótefni gegn storkuþætti IX og sögu um ofnæmisviðbrögð, en þetta er mjög sjaldgæft.

Vandamál tengd æðaleggjum

Ef þú ert með miðlægan bláæðalegg (CVAD) gætirðu fengið sýkingar eða blóðtappa á íkomustað æðaleggsins.

Notkun annarra lyfja samhliða Refixia

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagiöf

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Refixia er notað.

Akstur og notkun véla

Refixia hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Refixia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Þegar um er að ræða meðferð með mörgum hettuglösum skal taka tillit til heildarnatríuminnihalds.

3. Hvernig nota á Refixia

Meðferð með Refixia verður hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasýki B. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á Refixia skal leita upplýsinga hjá læknum.

Læknirinn reiknar út rétta skammtinn fyrir þig. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd og við hverju lyfið er notað.

Til að hindra blæðingar

Venjulegur skammtur af Refixia er 40 alþjóðlegar einingar (a.e.) á hvert kg líkamsþyngdar. Hann er gefinn í einni inndælingu í hverri viku. Læknirinn gæti ákveðið annan skammt eða breytt hversu oft á að gefa inndælinguna út frá þínum þörfum.

Meðferð blæðinga

Venjulegur skammtur af Refixia er 40 alþjóðlegar einingar (a.e.) á hvert kg líkamsþyngdar. Þú gætir þurft stærri skammt (80 a.e. á kg) eða aukasprautur eftir því hvar blæðingin er staðsett og hversu alvarleg hún er. Ræddu við læknum um skammtinn og þann fjölda sprauta sem þú þarft.

Notkun handa börnum og unglungum

Einungis má nota Refixia hjá unglungum (12 ára og eldri). Skammturinn fyrir unglunga er einnig reiknaður út frá líkamsþyngd og er sá sami og hjá fullorðnum.

Hvernig gefa á Refixia

Refixia er fáanlegt sem stungulyfsstofn og leysir sem er gert að lausn (blöndun) og gefin sem inndæling í bláæð. Sjá frekari upplýsingar í „Leiðbeiningar um hvernig á að nota Refixia“.

Ef notaður er stærri skammtur af Refixia en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Refixia en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við læknum.

Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú þarft að auka verulega magnið sem þú þarft af Refixia til að stöðva blæðingu. Sjá frekari upplýsingar í kafla 2 „Ofnæmisviðbrögð og myndun mótefna“.

Ef gleymist að nota Refixia

Ef þú gleymir skammti skaltu sprauta honum inn um leið og þú manst eftir því. Ekki á að nota tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Hafðu samband við læknum ef þú ert í vafa.

Ef hætt er að nota Refixia

Ef þú hættir að nota Refixia er ekki víst að þú sért varin(n) gegn blæðingum eða að núverandi blæðing stöðvist. Ekki má hætta að nota Refixia án samráðs við lækni.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlega koma fram ofnæmisviðbrögð við þessu lyfi.

Ef skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) koma fram verður strax að hætta inndælingu. Þú verður að hafa strax samband við lækinn eða neyðarmóttöku ef fyrstu einkenni verulegra ofnæmisviðbragða (bráðaofnæmi) gera vart við sig, en þau eru:

- erfiðleikar við að kyngja eða anda
- mæði eða hvæsandi öndun
- þyngsli fyrir brjósti
- roði og/eða þroti í vörum, tungu, andliti eða höndum
- útbrot, ofsakláði, kláðablettir eða kláði
- fól og köld húð, hraður hjartsláttur og/eða sundl (lágur blóðþrýstingur).

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Refixia:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kláði
- húðviðbrögð á stungustað
- ógleði
- mikil þreyta.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi). Þau geta orðið alvarleg og jafnvel lífshættuleg (bráðaofnæmisviðbrögð)
- hjartsláttartruflanir
- hitakóf.

Aukaverkanir með óþekkta tíðni (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- hlutleysandi mótefni (hemlar)
- bráðaofnæmisviðbrögð.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Refixia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Refixia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á merkimiðum á hettuglasinu og áfylltu sprautunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C-8 °C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má Refixia úr kæli í að hámarki 6 mánuði og geyma við stofuhita (allt að 30 °C). Skráið dagsetninguna sem Refixia er tekið úr kæli og sett í geymslu við stofuhita á öskjuna. Þessi nýja fyrningardagsetning má aldrei vera síðar en upprunalega dagsetningin sem tilgreind er á ytri umbúðunum. Farga skal lyfinu ef það hefur ekki verið notað áður en nýja fyrningardagsetningin rennur upp. Ekki má setja lyfið í kæli aftur eftir geymslu við stofuhita.

Notið lyfið strax eftir að lausnin er tilbúin (blönduð). Ef ekki er hægt að nota það strax skal nota það innan 24 klst. ef það er geymt í kæli við 2 °C – 8 °C, eða innan 4 klst. ef það er geymt utan kælis við hitastig að hámarki 30 °C.

Stungulyfsstofninn í hettuglasinu er hvítt eða beinhvítt duft. Ekki nota duftið ef liturinn hefur breyst.

Blandaða lausnin á að vera tær og litlaus til aðeins gulleit. Ekki nota blönduðu lausnina ef vart verður við agnir eða litabreytingar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Refixia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nonacog beta pegol (pegýleraður manna storkuþáttur IX (rDNA)). Hvert hettuglas af Refixia inniheldur 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. eða 3.000 a.e. af nonacog beta pegol sem samsvarar um það bil 125 a.e./ml, 250 a.e./ml, 500 a.e./ml eða 750 a.e./ml hvert fyrir sig eftir blöndun með histidínleysi.
- Önnur innihaldsefni í stungulyfsstofninum eru natríumklóríð, histidín, súkrósi, pólýsorbit 80, mannítól, natríumhýdroxíð og saltsýra. Sjá kafla 2 „Refixia inniheldur natríum“.
- Innihaldsefni í sæfða leysinum eru histidín, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð og saltsýra.

Lýsing á útliti Refixia og pakkningastærðir

- Refixia er afgreitt sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. eða 3.000 a.e. af dufti í hettuglasi og 4 ml af leysi í áfylltri sprautu, stimpilstöng með millistykki fyrir hettuglas - pakkningastærð 1).
- Duftið er hvítt til beinhvítt að lit og leysirinn er tær og litlaus.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar um hvernig á að nota Refixia

Lestu eftirfarandi leiðbeiningar vandlega áður en þú notar Refixia.

Refixia er stungulyfsstofn (duft). Fyrir inndælingu þarf að búa til lausn með leysinum sem er í sprautunni (blöndun). Leysirinn er histidínlausn. Sprauta þarf blönduðu lausninni í bláæð (inndæling í æð, i.v.). Búnaðurinn í pakkningunni er ætlaður til blöndunar og inndælingar Refixia.

Þú þarft einnig innrennslisbúnað (slöngu og fiðrildanál), sæfðar sprittþurrkur, grisjur og plástra. Þetta fylgir ekki með í Refixia pakkningunni.

Ekki nota búnaðinn nema hafa fengið viðeigandi þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

Ávallt skal þvo hendur og ganga úr skugga um að svæðið í kringum þig sé hreint.

Mikilvægt er að **viðhafa smitgát** þegar þú undirbýrð og sprautar lyfi í æð. Röng aðferð getur valdið því að sýklar komist í blóðið.

Ekki opna búnaðinn nema þú sért tilbúin(n) að nota hann.

Ekki nota búnaðinn ef hann hefur dottið í gólfíð eða ef hann hefur skemmst. Notaðu þess í stað nýja pakkningu.

Ekki nota búnaðinn ef hann er fyrndur. Notaðu þess í stað nýja pakkningu. Fyrningardagsetning er prentuð á ytri öskjuna, hettuglasið, millistykkið fyrir hettuglasið og á áfylltu sprautuna.

Ekki nota búnaðinn ef þú heldur að hann sé mengaður. Notaðu þess í stað nýja pakkningu.

Ekki farga hluta af búnaðinum fyrr en þú hefur gefið þér blönduðu lausnina.

Búnaðurinn er eingöngu ætlaður til notkunar í eitt skipti.

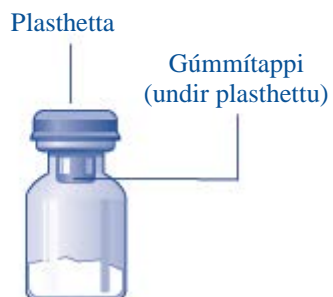
Innihald

Pakkningin inniheldur:

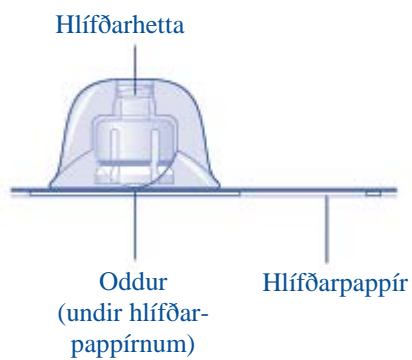
- 1 hettuglas með Refixia stungulyfsstofni (duft)
- 1 millistykki fyrir hettuglas
- 1 áfyllta sprautu með leysi
- 1 stimpilstöng (er undir sprautunni)

Yfirlitsmynd

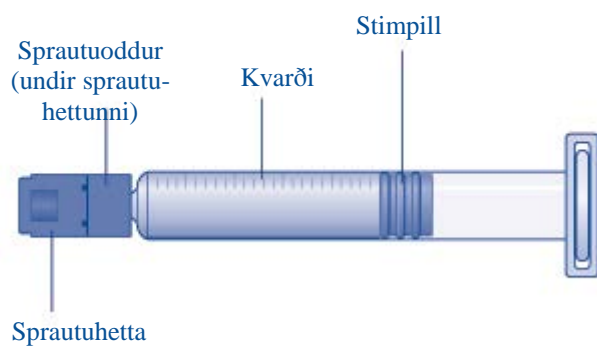
Hettuglas með Refixia stungulyfsstofni (duft)



Millistykki fyrir hettuglas



Áfyllt sprauta með leysi



Stimpilstöng

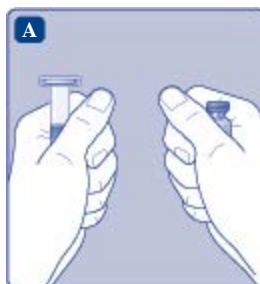
Skrúfgangur

Breiður efri
endi



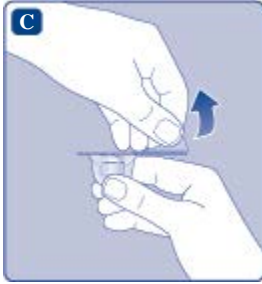

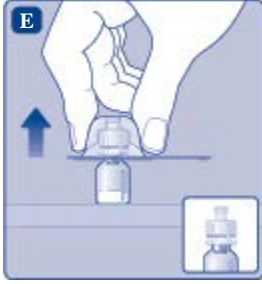
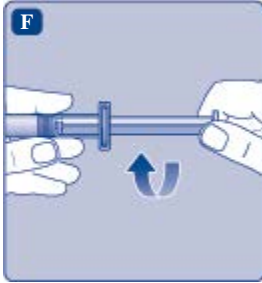
1. Hettuglas og sprauta undirbúin

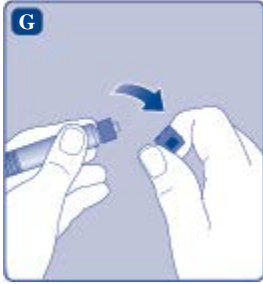



- **Taktu út þann fjölda af Refixia pakkningum sem þú þarft.**
- **Athugaðu fyrningardagsetninguna.**
- **Athugaðu heiti, styrkleika og lit** pakkningarinnar til að tryggja að hún innihaldi rétt lyf.
- **Þvoðu hendurnar** og þurrkaðu þær vel með hreinu handklæði eða leyfðu þeim að þorna.
- Taktu hettuglasið, millistykkið fyrir hettuglasið og áfylltu sprautuna úr öskjunni. **Geymdu stimpilstöngina ósnerta í öskjunni.**
- **Láttu hettuglasið og áfylltu sprautuna ná stofuhita.** Þú getur gert það með því að halda á þeim þar til þau hafa náð sama hitastigi og hendurnar.
- **Ekki nota aðra aðferð til að hita** hettuglasið og áfylltu sprautuna.



- **Fjarlægðu plasthettuna** af hettuglasinu. **Ekki nota hettuglasið ef plasthettan er laus eða ef hana vantar.**
- **Hreinsaðu gúmmítappann með sæfðri sprittþurrku** og láttu hann þorna í nokkrar sekúndur fyrir notkun til að tryggja að hann sé eins hreinn og mögulegt er.
- **Ekki snerta gúmmítappann með fingrunum þar sem það getur valdið því að sýklar berast yfir á gúmmítappann.**



<p>2. Millistykkið sett á</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjarlægðu hlífðarpappírinn af millistykkinu. <p>Ekki nota millistykkið ef hlífðarpappírinn er ekki innsiglaður að fullu eða ef hann er rifinn.</p> <p>Ekki taka millistykkið úr hlífðarhettunni með fingrunum. Ef þú kemur við oddinn á millistykkinu geta sýklar á fingrunum mengað millistykkið.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Settu hettuglasið á flatt og stöðugt yfirborð. • Snúðu hlífðarhettunni við og smelltu millistykkinu á hettuglasið. <p>Ekki losa millistykkið af hettuglasinu eftir að þú hefur fest það á.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Kreistu hlífðarhettuna varlega með þumli og vísifingri eins og sýnt er á myndinni. <p>Fjarlægðu hlífðarhettuna af millistykkinu.</p> <p>Ekki lyfta millistykkinu af hettuglasinu þegar þú fjarlægir hlífðarhettuna.</p>	
<p>3. Festu stimpilstöngina við sprautuna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gríptu utan um breiða efri enda stimpilstangarinnar og taktu hana úr öskjunni. Ekki koma við hliðarnar eða skrúfganginn á stimpilstönginni. Ef þú kemur við hliðarnar eða skrúfganginn geta sýklar á fingrunum mengað hliðarnar eða skrúfganginn. • Tengdu stimpilstöngina strax við sprautuna með því að snúa henni réttisælis á stimpilinn sem er innan í áfylltu sprautunni þar til þú finnur fyrir mótstöðu. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Fjarlægðu sprautuhettuna af áfylltu sprautunni með því að beygja hana niður þar til hún rifnar við rifgötin. • Ekki koma við sprautuoddinn undir sprautuhettunni. Ef þú kemur við sprautuoddinn geta sýklar á fingrunum mengað sprautuoddinn. <p>Ekki nota áfylltu sprautuna ef sprautuhettan er laus eða hana vantar.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Skrúfaðu áfylltu sprautuna fasta á millistykkið þar til þú finnur fyrir mótstöðu. 	
<p>4. Stungulyfsstofninum (duftinu) blandað við leysinn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hallaðu áfylltu sprautunni örlítið og snúðu hettuglasinu niður. • Þrýstu stimpilstönginni niður til að dæla öllum leysinum í hettuglasið. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Haltu stimpilstönginni niðri og hvirflaðu hettuglasinu varlega þar til allt duftið er uppleyst. <p>Ekki hrista hettuglasið því það veldur froðumyndun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skoðaðu blönduðu lausnina. Hún verður að vera tær og litlaus til aðeins gulleit og engar agnir sjáanlegar. Ekki nota lausnina ef þú tekur eftir ögnum eða mislitun. Nota skal þess í stað nýja pakkningu. 	
<p>Ráðlagt er að nota Refixia strax eftir blöndun. Það er vegna þess að ef lyfið er ekki notað strax er ekki víst að það sé dauðhreinsað og það gæti valdið sýkingum.</p> <p>Ef ekki er hægt að nota blönduðu Refixia lausnina strax, skal nota hana innan 4 klukkustunda ef hún er geymd við stofuhita (allt að 30 °C) og innan 24 klukkustunda ef hún er geymd í kæli (2 °C – 8 °C). Geyma skal blönduðu lausnina í hettuglasinu.</p> <p>Ekki frysta blandaða Refixia lausn eða geyma hana í sprautum.</p> <p>Geyma skal blandaða Refixia lausn varða gegn ljósi.</p>	



Ef þú þarft að nota fleiri en eitt hettuglas, skaltu endurtaka skref **A** til **J** með viðbótar hettuglösum, millistykkjum fyrir hettuglös og áfylltum sprautum þar til ávísuðum skammti er náð.

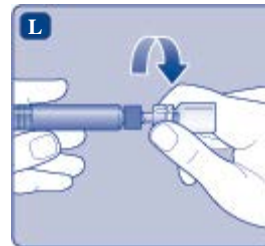
- **Haltu stimpilstönginni alveg inni.**
- **Snúðu sprautunni** með áföstu hettuglasinu á hvolf.
- **Slepptu stimpilstönginni og leyfðu henni að færast til baka** meðan blandaða lausnin fyllir sprautuna.
- **Togaðu stimpilstöngina örlítið niður** til að draga blönduðu lausnina inn í sprautuna.
- **Ef þú þarft ekki að nota allan skammtinn skaltu nota kvarðann á sprautunni til að sjá hversu mikið af blandaðri lausn er dregið úr sprautunni, eins og læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hefur kennt þér.**

Ef það er loft í sprautunni á einhverjum tímapunkti skaltu dæla loftinu aftur í hettuglasið.

- Meðan þú heldur á hettuglasinu á hvolfi, **sláðu létt í sprautuna** til að loftbólur, ef einhverjar eru, safnist fyrir efst.
- **Ýttu stimpilstönginni** hægt þar til allar loftbólur hafa verið fjarlægðar.



- **Skrúfaðu millistykkið af** með hettuglasinu áföstu.
- **Ekki snerta sprautuoddinn.** Ef þú kemur við sprautuoddinn geta sýklar á fingrunum mengað sprautuoddinn.



5. Blandaða lausnin gefin

Refixia er nú tilbúið til inndælingar í bláæð.

- Sprautaðu blönduðu lausninni inn eins og læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hefur kennt þér.
- Sprautaðu rólega á 1 til 3 mínútum.
- Ekki blanda Refixia við aðra innrennslisvökva eða lyf.

Inndæling Refixia með nálarlausum tengibúnaði fyrir æðalegg

Varúð: Áfyllta sprautan er gerð úr gleri og er hönnuð til að passa á hefðbundnar luer-lock tengingar. Sumir nálarlausir tengibúnaðir með innri oddi passa ekki á áfylltu sprautuna. Þessi ósamrýmanleiki gæti komið í veg fyrir gjöf lyfsins og/eða valdið skemmdum á nálarlausu tengibúnaðinum.

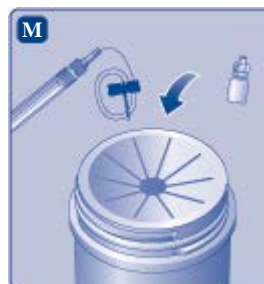
Lausnin gefin í miðlægan búnað (central venous access device [CVAD]) eins og miðlægan bláæðarlegg eða lyfjabrunn:

- Ávallt skal viðhafa smitgát. Fylgið notkunarleiðbeiningum sem fylgja tengibúnaðinum og CVAD í samráði við lækinn eða hjúkrunarfræðing.
- Hugsanlega þarf að nota sæfða 10 ml plastsprautu til að draga upp blönduðu lausnina við inndælingu í CVAD. Þetta skal gera strax á eftir skrefi J.
- Ef skola þarf CVAD slönguna fyrir eða eftir lyfjagjöf með Refixia á að nota natríumklóríð 9 mg/ml lausn til inndælingar.

Förgun

- **Eftir inndælingu á að farga á öruggan hátt** ónotaðri Refixia lausn, sprautunni ásamt innrennslisbúnaði, hettuglasinu ásamt millistykkinu og öðrum úrgangi eins og lyfjafræðingurinn segir til um.

Ekki má fleygja þessu með venjulegu heimilissorpi.



Ekki taka búnaðinn í sundur áður en þú fargar honum.

Ekki nota búnaðinn aftur.