

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként névlegesen 500 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia körülbelül 125 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként névlegesen 1000 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia körülbelül 250 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként névlegesen 2000 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia körülbelül 500 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

Refixia 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Injekciós üvegenként névlegesen 3000 NE béta-nonakog-pegol*.
Feloldás után 1 ml Refixia körülbelül 750 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz.

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

Hatáserősségét (NE) az Európai Gyógyszerkönyv szerint végzett egyfázisú alvadási teszttel határozzák meg. A Refixia fajlagos aktivitása körülbelül 144 NE/mg fehérje.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér vagy törtfehér színű.

Az oldószer tiszta és színtelen.

pH: 6,4.

Ozmolalitás: 272 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

B típusú hemofiliában (IX-es faktor congenitalis hiánya) szenvedő betegek vérzésének kezelésére és megelőzésére.

A Refixia bármely korcsoportban alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A kezelés monitorozása

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

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

Adagolás

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

Profilaxis

40 NE/ttkg hetente egyszer.

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

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

Szükség esetén történő kezelés

A szubsztitúciós terápia dózisa és időtartama a vérzés helyétől és erősségétől függ, a vérzéses epizódokban alkalmazandó adagolási útmutatást lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat: Vérzéses epizódok kezelése Refixia injekcióval

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

Műtét

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

2. táblázat: Műtét esetén történő kezelés Refixia injekcióval

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

Gyermekek és serdülők

Az adagolási ajánlás gyermekek és serdülők esetében megegyezik a felnőttekével (a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó további részleteket lásd az 5.1 és az 5.2 pontban.)

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

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

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

Öninjekciózás vagy gondozó általi beadás esetén megfelelő oktatás szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

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

Hörsögféhrjével szembeni ismert allergiás reakció.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység

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

Sokk esetén a sokkra vonatkozó standard orvosi kezelést kell alkalmazni.

Inhibitorok

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

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

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

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

Thromboembolisatio

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

Cardiovascularis esemény

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

Katéterrel kapcsolatos szövődmények

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

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre, serdülőkre és felnőttekre egyaránt vonatkoznak.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Abban az esetben, ha a kezelést több injekciós üveggel végzik, a teljes nátriumtartalmat kell figyelembe venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

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

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

A Refixia nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns IX-es faktor készítmények alkalmazásakor ritkán megfigyeltek túlérzékenységet vagy allergiás reakciókat (ide tartozik az angiooedema, az infúziós területen égető vagy szúró érzés, hidegrázás, bőrpír, testszerte jelentkező csalánkiütés, fejfájás, bőrkiütés, hypotensio, letargia, émelygés, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorítás, bizsergés, hányás, sípoló légzés), ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiává fejlődhet (ideértve a sokkot is). Egyes esetekben ezek a reakciók

súlyos anaphylaxiáig progrediáltak, ami a IX-es faktor elleni inhibitorok kialakulásával szoros időbeli összefüggést mutatott (lásd még 4.4 pont). Azoknál a B típusú hemofiliában szenvedő betegeknél, akiknél IX-es faktor elleni inhibitorok és az anamnesisben allergiás reakciók fordultak elő, immuntolerancia-indukció megkísérlését követően kialakult nephrosis szindrómáról számoltak be.

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

A befejezett klinikai vizsgálatokban összesen 115, közepes vagy súlyos B típusú hemofiliában szenvedő, korábban már kezelt beteg (PTP – Previously Treated Patient) és 54, korábban még nem kezelt beteg (PUP – Previously Untreated Patient) kapott Refixia injekciót, összesen 543 beteg-év időtartamban.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások gyakorisága

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	IX-es faktor gátlása	Gyakori*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység Anaphylaxiás reakció	Gyakori Gyakori*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Viszketés** Bőrkíütés	Gyakori Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség Hőhullámok Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók***	Gyakori Nem gyakori Gyakori

* A gyakoriság a korábban még nem kezelt (PUP) betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban észlelt előfordulási gyakoriságon alapul (N=54).

** - A viszketés fogalmába beletartozik a viszketés és a fülviszketés is.

*** Az injekció beadásának helyén fellépő reakciókba beletartoznak a következők: fájdalom az injekció beadásának helyén, fájdalom az infundálás helyén, duzzanat az injekció beadásának helyén, erythema az injekció beadásának helyén és kiütés az injekció beadásának helyén.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Nem észlelték a IX-es faktor gátlását és anaphylaxiás reakció kialakulását korábban már kezelt betegeknél (PTP), és így a gyakorisági adatok egy olyan klinikai vizsgálat adatain alapulnak, melyben 54, korábban még nem kezelt beteg (PUP) vesz részt. Ebben a klinikai vizsgálatban a IX-es faktor inhibíciója 4/54 (8%), míg az anaphylaxiás reakció 1/54 (2%) arányban fordult elő, ami a gyakori kategóriába tartozik. Az anaphylaxiás reakció egy olyan betegnél fordult elő, akinél a IX-es faktor gátlása is kialakult.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatások felnőttekéhez hasonló gyakoriságú, típusú és intenzitású tekintve, hasonló súlyosságú előfordulása várható.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 169 NE/ttkg mértékű túlادagolásokról számoltak be. Nem számoltak be a túlادagolásokhoz társuló tünetekről.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

A IX-es faktor egy egyláncú glikoprotein. K-vitamin függő véralvadási faktor, amely a májban szintetizálódik. A IX-es faktort a XIa faktor illetve a VII-es faktor és a szöveti faktor komplexe aktiválja. Az aktivált IX-es faktor az aktivált VIII-as faktorral együtt aktiválja a X-es faktort. Az

aktivált X-es faktor alakítja a protrombint trombinná. Majd a trombin a fibrinogént fibrinné alakítja, és kialakul a véralvadék. A B típusú hemofília a IX-es faktor alacsony szintje miatt kialakuló, nemhez kötött, öröklődő véralvadási zavar, és az ízületekben, izmokban vagy a belső szervekben spontán módon vagy baleset vagy műtéti trauma következtében kialakuló erős vérzést okoz. A faktorpótló kezelés következtében a IX-es faktor plazmaszintje növekszik, ezáltal a faktorhiány időlegesen korrekcióra kerül, és javul a vérzéshajlam is.

Klinikai hatásosság

A klinikai vizsgálati program egy I. fázisú vizsgálatot és öt III. fázisú, több vizsgálóhelyen végzett, nem kontrolllos vizsgálatot tartalmazott. Mindegyik beteg súlyos (a IX-es faktor aktivitása < 1%) vagy közepesen súlyos (a IX-es faktor aktivitása $\leq$ 2%) B típusú hemofiliában szenvedett.

Megjegyzendő, hogy a különböző faktorkoncentrátumok mellett, illetve a különböző klinikai vizsgálatokban kapott éves vérzési gyakoriság (ABR – Annual Bleeding Rate) értékek nem hasonlíthatók össze.

Megelőzés

Az összes korosztályt felölelően százegy korábban már kezelt és még nem kezelt beteget kezeltek 40 NE/ttkg heti profilaktikus dózissal, akik közül 40 betegnek (40%) nem volt vérzéses epizódja (részleteket lásd alább).

Pivotális vizsgálat

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

A medián IQR (interkvartilis tartomány) teljes ABR – a heti egyszeri 40 NE/ttkg profilaktikus dózissal kezelt (13–65 éves) betegek esetében 1,04 (0,00; 4,01) volt; a traumás ABR 0,00 (0,00; 2,05), az ízületi ABR 0,97 (0,00; 2,07) és a spontán ABR 0,00 (0,00; 0,99) volt.

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

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

Szükség esetén történő kezelés

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

Gyermekek és serdülők

Korábban már kezelt betegek (PTP)

A Refixia vérzések megelőzésében és kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, egy vizsgálati kart tartalmazó, nem kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. A gyermekgyógyászati, korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálat fő fázisába 25, a kiinduláskor 0–12 éves beteget vontak be, akik rutinszerű profilaxisként 40 NE/ttkg Refixia injekciót alkalmaztak hetente egyszer, 52 héten át. A betegeket két korcsoportba sorolták; 12 beteg 0–6 éves, 13 beteg pedig 7–12 éves volt a beleegyező nyilatkozat aláírásakor. Huszonkét beteg folytatta a klinikai vizsgálat kiterjesztési fázisában a kezelést, és közülük 12 rendelkezett legfeljebb 8 éves rutinszerű profilaktikus kezelési múlttal. A ≤ 12 éves betegek fő hatásossági eredményeinek összefoglalása, a randomizáció idejének megfelelő életkoruk szerint csoportosítva a 4. táblázatban látható külön a fő- és a kiterjesztési fázis szerint.

4. táblázat: Az éves vérzési gyakoriság (ABR) értékei a korábban már kezelt (PTP) gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatból – fő és kiterjesztési fázis

A beteg életkora	Fő fázis		Kiterjesztési fázis	
	≤ 6 év N=12	7–12 év N=13	≤ 6 év N=11	7–12 év N=11
Átlagos kezelési időtartam (év)	1,05	1,27	7,71	6,85
Teljes ABR				
Poisson-modell alapján a becsült átlag (95%-os CI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Medián (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

A klinikai vizsgálat hosszú időtartama miatt számos beteg korcsoportot váltott, 10 olyan beteg, aki a kiinduláskor a ≤ 6 éves korcsoportba lett besorolva, a 7–12 éves korcsoport adataihoz is hozzájárult a saját adataival. A 7–12 éves korcsoportból 10 beteg átkerült a 13–17 éves korcsoportba. Ezek közül 3 beteg innen is továbbkerült ≥ 18 éves korcsoportba. Figyelembe véve az aktuális életkort és összesítve a fő- és a kiterjesztési fázist, a teljes medián/Poisson-modell alapján becsült ABR a ≤ 6 éves betegeknél 0,55/1,02 (95%-os CI: 0,68; 1,54) volt, és 0,52/0,92 (95%-os CI: 0,47; 1,78) volt a 7–12 éves betegeknél. A ≤ 6 éves betegeknél és a 7–12 éves betegeknél a medián/Poisson-modell alapján becsült ABR a spontán vérzésekre 0,00/0,20 (95%-os CI: 0,09; 0,47) és 0,00/0,22 (95%-os CI: 0,05; 0,92) volt, míg a traumás vérzésekre 0,53/0,82 (95%-os CI: 0,55; 1,23) és 0,33/0,64 (95%-os CI: 0,31; 1,31) volt. Az eredményes kezelésként definiált, kiváló vagy jó választ kaptak a ≤ 6 éves betegeknél és a 7–12 éves betegeknél a profilaxis során bekövetkezett vérzéses epizódok 88,6%-ában és 92,0%-ában. A 25 betegből négyenél (16%) egyáltalán nem jelentkezett vérzés a klinikai vizsgálat alatt. A megelőzésre alkalmazott átlagos éves gyógyszerfelhasználás 2209,3 (SD: 79,3) NE/ttkg volt a ≤ 6 éves betegeknél és 2324,9 (SD: 83,5) NE/ttkg volt a 7–12 éves betegeknél. A kiinduláskor két betegnek volt célizülete, amik a fő fázis alatt megoldódtak. Egyik betegnél sem alakult ki új célizület a klinikai vizsgálat alatt.

Korábban még nem kezelt betegek (PUP)

A Refixia vérzések megelőzésében és kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt, egy vizsgálati kart tartalmazó, multicentrikus, nem kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. Az 54 (≤ 6 éves) kezelt beteg közül 47 (87%) fejezte be a klinikai vizsgálat fő fázisát és 42 (77,8%) beteg fejezte be a kiterjesztési fázist. A fő hatásossági eredmények összefoglalása az 5. táblázatban látható külön a fő- és a kiterjesztési fázis szerint.

5. táblázat: Az éves vérzési gyakoriság (ABR) értékei a korábban még nem kezelt (PUP) gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatból – fő és kiterjesztési fázis

	Fő fázis N=51	Kiterjesztési fázis N=46
Átlagos kezelési időtartam (év)	0,78	3,34
Teljes ABR		
Poisson-modell alapján a becsült átlag (95%-os CI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Medián (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

A spontán, a traumás és az ízületi vérzéses epizódokra vonatkozó teljes medián éves ABR 0,00 volt a fő fázisban és 0,20 a kiterjesztési fázisban. A klinikai vizsgálat fő- és kiterjesztési fázisára a medián/Poisson-modell alapján becsült ABR 0,33/0,71 (95%-os CI: 0,41; 1,22) volt megelőzőként alkalmazva korábban még nem kezelt betegeknek. A Poisson-modell alapján becsült ABR a spontán és a traumás vérzésekre a klinikai vizsgálat ideje alatt 0,13 (95%-os CI: 0,05; 0,37) és 0,56 (95%-os CI: 0,32; 0,98) volt (a medián ABR mindkettő esetében 0 volt). A korábban még nem kezelt betegek (PUP) 47,8%-ánál egyáltalán nem jelekezett vérzési esemény. A gyermekgyógyászati betegek egyikénél sem fejlődött ki célizület a klinikai vizsgálat alatt. 200 vérzésből 194-et (97,0%) sikeresen kezeltek, kiváló vagy jó eredményt értek el, és 182 (91,0%) kezelése egyszeri injekcióbeadással történt. A 194 sikeresen kezelt vérzés 92,8%-ánál a sikeres kezeléshez csak egy Refixia injekció beadására volt szükség.

Teljes vérzéscsillapítási hatásosság

A vérzéses epizódokat 40 NE/ttkg dózisú Refixia injekcióval kezelték enyhe vagy közepes vérzések esetén, illetve 80 NE/ttkg dózist adtak súlyos vérzésekre; és egyetlen vérzést minősítettek súlyosnak. A vérzéscsillapítás hatásosságának átfogó értékelését otthoni kezelés esetén a beteg vagy a gondviselő, egészségügyi szakember felügyelete alatt zajló kezelés esetén pedig a vizsgálóorvos végezte egy 4 pontos skála segítségével: kiváló, jó, közepes vagy gyenge.

A vérzések kezelésének teljes eredményességi aránya (kiválóként vagy jóként meghatározott) korábban már kezelt betegeknek (PTP) 91,6% volt (704-ből 645 eset). A 105 beteg közül 85 betegnél (80,9%) megfigyelt 704 kezelt vérzésből 608 vérzést (86,4%) 1 injekcióval, és 72 vérzést (10,2%) 2 Refixia injekcióval kezeltek sikeresen.

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

Műtét

Öt vizsgálatban (melyek közül az egyik vizsgálat kifejezetten a műtétekre irányult) összesen 20 nagyműtét és 105 kisebb műtét fordult elő. A Refixia műtét alatti vérzéscsillapító hatását 100%-os eredményességi aránnyal igazolták a vizsgálatokban szereplő 20 nagyműtét során. Az összes kiértékelt kisebb műtét sikeres volt.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

A 6. táblázatban szerepelnek az egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikai paraméterek serdülők és felnőttek esetén.

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

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

Clearance: testtömeggel korrigált clearance; Inkrementális hasznosulás (Incremental recovery): inkrementális hasznosulás 30 perccel a beadás után, Megoszlási térfogat: testtömeggel korrigált megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban. CV: variációs koefficiens.

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

A 7. táblázat a Refixia egyszeri dózisének farmakokinetikai paramétereit sorolja fel, életkor szerint. A Refixia alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javallott.

7. táblázat: A Refixia egyszeri 40 NE/ttkg dózisének farmakokinetikai paraméterei korábban már kezelt betegeknél (PTP) életkor szerint (mértani közép [CV%]).

Farmakokinetikai paraméter	0–6 évesek N=12	7–12 évesek N=13	13–17 évesek N=3	≥ 18 évesek N=6
Felezési idő ($t_{1/2}$) (óra)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Inkrementális hasznosulás (IR) (NE/ml per NE/ttkg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
AUC _{inf} (NE×óra/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance (CL) (ml/óra/ttkg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Átlagos tartózkodási idő (MRT) (óra)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

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

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

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

Egyensúlyi állapotban az átlagos minimális szinteket a 8. táblázat mutatja be; a heti egyszeri 40 NE/ttkg dózissal kezelt összes beteg egyensúlyi állapotában, a 8 hetente történő összes mérés alapján (a mérések mindig a következő dózis beadása előtt történtek).

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

	Korábban már kezelt (PTP) 0–6 évesek N=12	Korábban már kezelt (PTP) 7–12 évesek N=13	Korábban már kezelt (PTP) 13–17 évesek N=9	Korábban már kezelt (PTP) 18–65 évesek N=20	Korábban még nem kezelt (PUP) 0–5 évesek N=51
A IX-es faktor minimális szintjének becsült átlaga (NE/ml) (95%-os 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)	0,17 (0,16; 0,18)

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

A farmakokinetikát 16 felnőtt és serdülőkorú betegnél vizsgálták, akik közül 6 betegnek volt normális testtömege (BMI: 18,5–24,9 kg/m²) 10 beteg pedig túlsúlyos volt (BMI: 25–29,9 kg/m²). Nem volt látható különbség a farmakokinetikai profilban a normál testtömegű és a túlsúlyos betegek között.

A korábban már kezelt (PTP) és korábban még nem kezelt (PUP) gyermekgyógyászati betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban egyensúlyi állapotban a XI-es faktor átlagos minimális szintjei az enyhe fokú hemofiliának megfelelő (azaz a 0,05–0,4 NE/ml) tartományban voltak, az életkortól függetlenül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Refixia potenciális neurotoxicitásának értékelésére fiatal állatokon egy olyan neurotoxicitási vizsgálatot végeztek, melyben intravénásan 120–1200 NE/ttkg dózist adtak hetente kétszer, 3–13 hetes (emberi életkorra átszámítva 2–16 éves életkornak felel meg), nem ivarérett hím patkányoknak, amit egy 13 hetes kezelésmentes időszak követett. A dózisok 6–60-szor nagyobbak voltak, mint a heti 40 NE/ttkg klinikai dózis. Immunhisztokémiai festéssel PEG-et találtak a plexus choroideusban, a hypohysisben, a circumventricularis szervekben, és a koponyaüregi motoros neuronokban. Fiatal patkányoknál a Refixia adagolása nem okozott funkcionális vagy pathológiás hatást a növekedésre, a szexuális érésekre és a termékenységre, továbbá viselkedésneurológiai/neurokognitív tesztekkel mérve nem volt hatása a motoros aktivitásra, a szenzoros funkciókra, a tanulásra és a memóriára.

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

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

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

Az egereken és patkányokon végzett eloszlási és kiválasztási vizsgálatokban a Refixia 40 kDa-os polietilén-glikol része általánosan eloszlott a szervekbe és eliminálódott azokból, és kiválasztódott a plazmán keresztül (42–56%-ban) a vizeletbe és (28–50%-ban) a székletbe. Az eloszlási vizsgálatokban megfigyelt (15–49 napos) terminális felezési idők felhasználásával készült modellezett adatok alapján a 40 kDa-os polietilén-glikol rész 1–2 éves kezelést követően fogja elérni az összes humán szövetben az egyensúlyi állapothoz tartozó szinteket.

A plexus choroideusban a PEG expozíciós arány, aminél a mellékhatás még nem okozó szintet (No Observed Adverse Effect Level - NOEL) vetették össze a klinikai PEG-expozícióval, a fiatal patkányokon végzett neurotoxiciás vizsgálat 5-szörös értékétől a felnőtt patkányokon végzett 26-hetes, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálat 6-szoros értékéig terjedt.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

nátrium-klorid
hisztidin
szacharóz (E 473)
poliszorbát 80 (E 433)
mannit (E 421)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E 524)
sósav (a pH beállításához) (E 507)

Oldószer

hisztidin
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E 524)
sósav (a pH beállításához) (E 507)

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan készítmény

30 hónap. A felhasználhatósági időtartamon belül egy egyszeri 1 évet nem meghaladó időtartamig lehet a Refixia készítményt legfeljebb 30 °C-on tárolni. Ha a készítményt egyszer már kivették a hűtőszekrényből, tilos azt hűtőszekrénybe újra visszatenni! Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten tárolás kezdetét a készítmény dobozára.

Feloldás után

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tárolandó.

A gyógyszer szobahőmérsékleten történő tárolására és feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy doboz tartalma:

- 1 db, port tartalmazó (I-es típusú) injekciós üveg klórbutil gumidugóval
- 1 db steril injekciósüveg-adapter a feloldáshoz
- 1 db, 4 ml hisztidin oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő, polipropilén ujjtámasszal, brómbutil gumidugattyúval és lepattintható fedéllel, ami alatt (brómbutil) gumidugó található
- 1 db (polipropilén) dugattyúszár.

1 db-os kiszerelés.

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

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

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztatóban.

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

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

Mindig aszeptikus körülmények között kell eljárni.

Megsemmisítés

Az injekció beadása után biztonságos módon dobja ki a fecskendőt az infúziós szereléssel, és az injekciós üveget az injekciósüveg-adapterrel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. június 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

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

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Egyszeri, legfeljebb 1 éves időtartamig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

refixia 500 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 500 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Egyszeri, legfeljebb 1 éves időtartamig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

refixia 1000 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 1000 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Egyszeri, legfeljebb 1 éves időtartamig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

refixia 2000 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 2000 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Refixia 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Por: 3000 NE béta-nonakog-pegol (feloldás után körülbelül 750 NE/ml),

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Elkészítés után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Egyszeri, legfeljebb 1 éves időtartamig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on). Szobahőmérsékleten történő tárolás után tilos hűtőszekrénybe visszatenni!

Hűtőszekrényből történő kivétel dátuma: _____

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1193/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

refixia 3000 ne

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refixia 3000 NE por oldatos injekcióhoz

béta-nonakog-pegol

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3000 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Oldószer a Refixia injekcióhoz

Hisztidin oldat

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Refixia 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
Refixia 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
béta-nonakog-pegol

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

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Refixia?

A Refixia béta-nonakog-pegol hatóanyagot tartalmaz. Ez a IX-es véralvadási faktor hosszú hatástartamú változata. A IX-es faktor a vérben természetesen előforduló fehérje, mely elősegíti a vérzés elállítását.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Refixia?

A Refixia injekciót B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktor hiány) szenvedő, bármely korcsoportba tartozó betegeknél vérzések kezelésére és megelőzésére alkalmazzák.

A B típusú hemofiliában szenvedő betegeknél a IX-es faktor hiányzik vagy nem működik megfelelően. A Refixia helyettesíti ezt a hibás vagy hiányzó IX-es faktort, és a vérzés helyén segíti a véralvadást.

2. Tudnivalók a Refixia alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Refixia injekciót

- Ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha allergiás a hõrsõgfehérjékre.

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Fontos, hogy feljegyezze az Önnek beadott Refixia gyártási számát. Minden alkalommal, amikor egy új doboz Refixia injekciót kap, jegyezze fel a dátumot és a gyártási számot (amely a csomagoláson a „Gy.sz.:” után olvasható), és biztonságos helyen őrizze meg ezeket az információkat.

Allergiás reakciók és ellenanyagok kialakulása

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

Ilyen reakciók esetén azonnali orvosi kezelésre lehet szüksége. Kezelőorvosa vért vehet Öntől annak ellenőrzésére, hogy az Ön szervezetében kialakultak-e a IX-es faktor elleni antitestek (semlegesítő ellenanyagok), mert az allergiás reakciók megjelenésekor ilyen antitestek is kialakulhatnak a gyógyszerrel szemben. Ha az Ön szervezetében ilyen antitestek vannak, egy jövőbeni, IX-es faktort tartalmazó készítménnyel végzendő kezelés alatt nagyobb lehet a kockázata a hirtelen és súlyos allergiás reakciók (például anafilaxiás reakció) kialakulásának.

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

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a vérzés nem áll el a várt módon, vagy ha jelentősen nagyobb mennyiségű Refixia injekcióra van szüksége egy vérzés elállításához. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog kérni annak ellenőrzésére, hogy az Ön szervezetében kialakultak-e a Refixia elleni antitestek (semlegesítő ellenanyagok). Az antitestek kialakulásának kockázata azoknál a legnagyobb, akik korábban még nem kaptak IX-es faktort tartalmazó kezelést (jellemzően kisgyermekek).

Vérrögök

Közölje kezelőorvosával, ha az alábbiak valamelyike érvényes Önre, mert a Refixia injekcióval történő kezelés során magasabb a vérrögzépződés kockázata:

- Nemrégiben műtöttek.
- Más súlyos betegsége van, például májbetegség, szívbetegség vagy rákbetegség.
- Szívbetegségre hajlamosító tényezők vannak, például magas vérnyomás, túlsúly vagy dohányzás.

Vesebetegség (nefrózis szindróma)

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

Katéterrel kapcsolatos problémák

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

Egyéb gyógyszerek és a Refixia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Refixia nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Abban az esetben, ha a kezelést több injekciós üveggel végzik, a teljes nátriumtartalmat kell figyelembe venni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Refixia injekciót?

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

Kezelőorvosa fogja kiszámítani az Önnek megfelelő adagot. Az adag egyrészt az Ön testtömegétől, másrészt attól függ, hogy milyen célra fogják alkalmazni a gyógyszert.

A vérzés megelőzése

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

A vérzés kezelése

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

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Refixia injekciót bármely korcsoportba tartozó gyermekeknél és serdülőknél lehet alkalmazni. Gyermekek és serdülők esetében az adagot ugyanúgy a testtömeg alapján kell kiszámítani, és ugyanaz az adag, mint felnőtteknél.

Hogyan kell a Refixia injekciót beadni?

A Refixia olyan kiszerelésben kerül forgalomba, amely port is és oldószert is tartalmaz, ezekből (feloldással) kell az oldatos injekciót elkészíteni, és azt egy visszérbe (vénásan) beadni. További információért lásd a „Refixia használati utasítás” pontot.

Ha az előírtnál több Refixia injekciót alkalmazott

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

Ha jelentősen nagyobb mennyiségű Refixia injekcióra van szüksége egy vérzés elállításához, azonnal beszéljen kezelőorvosával. További információért lásd az „Allergiás reakciók és ellenanyagok kialakulása” című részt a 2. pontban.

Ha elfelejtette alkalmazni a Refixia injekciót

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

Ha idő előtt abbahagyja a Refixia alkalmazását

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat okozhat.

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

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

IX-es faktort tartalmazó gyógyszerrel korábban még nem kezelt gyermekeknél gyakran (10 betegből legfeljebb 1-nél) antitestek (semlegesítő ellenanyagok) alakulhatnak ki. Ha ez bekövetkezik, a gyógyszer nem hat megfelelően és gyermekénél folyamatos vérzés léphet fel. Ha ez bekövetkezik, azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulnia.

A Refixia használatakor a következő mellékhatásokat figyelték meg:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- allergiás reakciók (túlérzékenység). Súlyossá, akár életveszélyessé is válhat (anafilaxiás reakciók)
- viszketés (pruritusz)
- bőrreakciók az injekció beadásának helyén
- hányinger (nauzea)
- erős fáradtságérzés
- bőrkkiütés
- IX-es faktort tartalmazó gyógyszerrel korábban még nem kezelt gyermekek: semlegesítő ellenanyagok (antitestek) kialakulása, anafilaxiás reakciók

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

- szívdobogásérzés (palpitáció)
- hóhullám

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Refixia injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

A Refixia kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolható egy egyszeri, legfeljebb 1 éves időtartamig. Kérjük, jegyezze fel a készítmény dobozára azt a dátumot, amikor a Refixia készítményt kivette a hűtőszekrényből és szobahőmérsékletre helyezte. Ez az új lejárati dátum semmiképpen sem haladhatja meg a külső dobozon feltüntetett eredeti lejárati dátumot. Ha a gyógyszert nem használják fel az új lejárati dátum előtt, akkor ki kell dobni. Szobahőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert tilos visszatenni a hűtőszekrénybe.

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

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Refixia?

- A készítmény hatóanyaga a béta-nonakog-pegol (pegilált humán IX-es véralvadási faktor [rDNS]). A Refixia injekciós üvegenként névlegesen 500 NE, 1000 NE, 2000 NE illetve 3000 NE béta-nonakog-pegolt tartalmaz, ami a hisztidin oldószerben történő feloldást követően sorrendben körülbelül 125 NE/ml, 250 NE/ml, 500 NE/ml, illetve 750 NE/ml koncentrációnak felel meg.
- Egyéb összetevők a porban: nátrium-klorid, hisztidin, szacharóz, poliszorbát 80, mannit, nátrium-hidroxid és sósav. Lásd a 2. pontban „A Refixia nátriumot tartalmaz” című részt.
- Egyéb összetevők a sterilizált oldószerben: hisztidin, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid és sósav.

Milyen a Refixia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Refixia por és oldószer oldatos injekcióhoz gyógyszerformában kerül forgalomba (500 NE, 1000 NE, 2000 NE, illetve 3000 NE por injekciós üvegben és 4 ml oldószer előretöltött fecskendőben, egy dugattyúszár és egy injekciósüveg-adapter – 1 db-os kiegészítés).
- A por fehér vagy törtfehér, az oldószer pedig tiszta és színtelen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

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

Refixia használati utasítás

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ez egy egyszer használatos felszerelés.

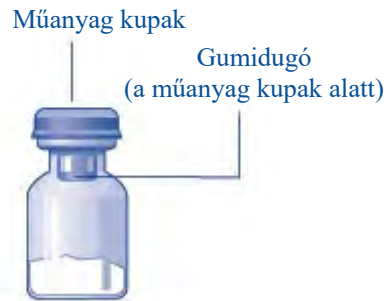
Tartalom

A csomag tartalma:

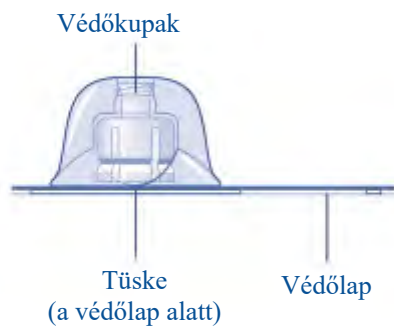
- 1 db, Refixia port tartalmazó injekciós üveg
- 1 db injekciósüveg-adapter
- 1 db, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
- 1 db dugattyúszár (a fecskendő alatt található)

Áttekintés

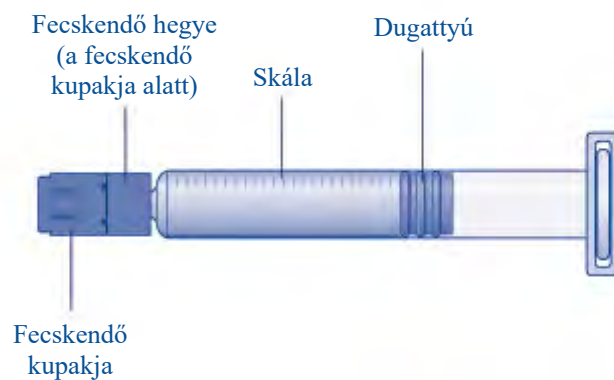
Refixia port tartalmazó injekciós üveg



Injekciósüveg-adapter



Oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő

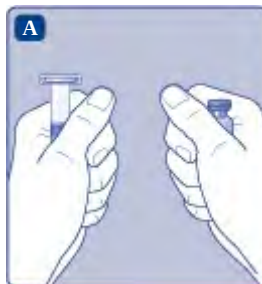


Dugattyúszár



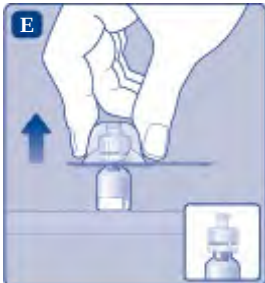
1. Készítse elő az injekciós üveget és a fecskendőt

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



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



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

dugattyúba csavarja, amíg ellenállást nem érez.	
Vegye le a fecskendő kupakját az előretöltött fecskendőről oly módon, hogy addig hajlítja a fecskendő kupakját, amíg a perforáció át nem szakad. Ne érintse meg a fecskendő hegyét a fecskendő kupakja alatt! Amennyiben hozzáér a fecskendő hegyéhez, kórokozók juthatnak át az ujjairól. Ha fecskendő kupakja laza vagy hiányzik, ne használja fel az előretöltött fecskendőt!	
Szorosan csavarja rá az előretöltött fecskendőt az injekciósüveg-adapterre, amíg ellenállást nem érez.	
4. Oldja fel a port az oldószerral Tartsa az előretöltött fecskendőt kissé megdőntve úgy, hogy az injekciós üveg legyen alul. A dugattyúszár benyomásával fecskendezze be az összes oldószert az injekciós üvegbe.	
Tartsa a dugattyúszárat benyomva, és óvatos csuklómozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg az összes por fel nem oldódik. Ne rázza az injekciós üveget, mert az habzást okoz! Ellenőrizze az elkészített oldatot. Tisztának, színtelennek, illetve enyhén sárgának kell lennie; nem lehetnek benne szemmel látható részecskék. Ha részecskéket vagy elszíneződést tapasztal, ne használja fel! Használjon helyette egy új csomagot.	
A Refixia injekciót a feloldás után ajánlott azonnal felhasználni. Ugyanis, ha állni hagyja, lehetséges, hogy a gyógyszer többé nem steril, és fertőzést okozhat.	

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

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

Az elkészített Refixia oldatot óvja a közvetlen fénytől.



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

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

Ha bármikor levegő van a fecskendőben, fecskendezze vissza a levegőt az injekciós üvegbe.

- Az injekciós üveget még mindig felfelé tartva, **finoman kocogtassa meg a fecskendőt,** hogy a légbuborékok felemelkedjenek.
- **Lassan nyomja be a dugattyúszárat,** amíg az összes légbuborék el nem távozik.



• Az injekciós üveggel együtt csavarja le az injekciósüveg-adaptert. • Ne érintse meg a fecskendő hegyét! Amennyiben hozzáér a fecskendő hegyéhez, kórokozók juthatnak át az ujjairól.	
5. Az elkészített oldat beadása A Refixia most kész a vénába történő beadásra. • Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait követve fecskendezze be az elkészített oldatot. • Lassan, 1–3 perc alatt fecskendezze be. • Ne keverje össze a Refixia injekciót egyéb intravénás infúziókkal vagy gyógyszerekkel. A Refixia intravénás (iv.) katéterek tűmentes csatlakozóján keresztül történő beadása Figyelem! Az előretöltött fecskendő üvegből készült, és úgy tervezték meg, hogy a standard Luer csatlakozókkal kompatibilis legyen. Némely belső tűskével rendelkező tűmentes csatlakozó inkompatibilis az előretöltött fecskendővel. Ez az inkompatibilitás megakadályozhatja a gyógyszer alkalmazását és/vagy a tűmentes csatlakozó károsodását eredményezheti. Az oldat egy centrális vénába vezetett eszközön (central venous access device – CVAD), például egy centrális vénás katéteren vagy egy bőr alá beültetett porton keresztül injekciószerűen történő beadása: • Használjon tiszta és csírámentes (aszéptikus) technikát. A csatlakozó és a centrális vénába vezetett eszköz helyes használata érdekében a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel történt konzultáció szerint kövesse az utasításokat. • A centrális vénába vezetett eszközön keresztül történő injekció beadáskor, az elkészített oldat felszívásához egy steril 10 ml-es műanyag fecskendőre lehet szükség. Ezt rögtön a J lépés után kell megtenni. • Amennyiben a centrális vénába vezetett eszközt a Refixia injekció előtt vagy után át kell öblíteni, használjon 9 mg/ml-es nátrium-klorid oldatos injekciót.	
A hulladék kezelése • Gyógyszerésze utasításait követve az injekció beadása után biztonságos helyre dobja ki az összes fel nem használt Refixia oldatot, a fecskendőt az infúziós készlettel, az injekciós üveget az injekciósüveg-adapterrel és az egyéb hulladékanyagot. Ne dobja ki a szokásos háztartási hulladékkal együtt.	
Ne szedje szét a felszerelést, mielőtt kidobná! Ne használja fel újra a felszerelést!	