

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refixia® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Refixia® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Refixia® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Refixia® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. Nonacog beta pegol*.
 Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia® etwa 125 I.E. Nonacog beta pegol.

Refixia® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. Nonacog beta pegol*.
 Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia® etwa 250 I.E. Nonacog beta pegol.

Refixia® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. Nonacog beta pegol*.
 Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia® etwa 500 I.E. Nonacog beta pegol.

*rekombinanter humaner Faktor IX, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), kovalent konjugiert mit einem 40 kDa Polyethylenglycol (PEG).

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe beschriebenen Einstufen-Gerinnungstests bestimmt. Die spezifische Aktivität von Refixia® beträgt etwa 152 I.E./mg Protein.

Refixia® ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor IX (rFIX) mit einem Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa, das selektiv an spezifische N-gebundene Glykane im rFIX-Aktivierungspeptid gebunden ist. Bei Aktivierung von Refixia® wird das Aktivierungspeptid einschließlich des 40 kDa Polyethylenglycol-Anteils abgeschnitten, wodurch das ursprüngliche aktivierte Faktor IX-Molekül übrigbleibt. Die primäre Aminosäuresequenz des rFIX in Refixia® ist identisch zur Ala148 Allelform des dem humanen Plasma entstammenden Faktor IX. In der Zellkultur, Aufreinigung, Konjugation oder Endformulierung von Refixia® werden keine Zusätze menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

pH-Wert: 6,4.

Osmolalität: 272 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refixia® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Überwachung der Behandlung

Eine routinemäßige Überwachung der Faktor-IX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen wurden mittlere Faktor-IX-Talspiegel im Steady State von über 15 % beobachtet, siehe Abschnitt 5.2 für Details.

Aufgrund der Interferenz des Polyethylenglycols (PEG) mit verschiedenen aPTT-Reagenzien im Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, bei einer erforderlichen Überwachung einen chromogenen Test (z.B. Rox Factor IX oder Biophen) einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz (z.B. Cephascreen), das für die Verwendung mit Refixia® geeignet ist, durchzuführen. Bei modifizierten, lang wirkenden Faktorprodukten ist bekannt, dass die Ergebnisse des Einstufen-Gerinnungstests stark vom aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard abhängen. Bei Refixia® verursachen einige Reagenzien eine Unterbewertung (30–50 %), die meisten silikathaltigen Reagenzien jedoch eine schwerwie-

gende Überbewertung der Faktor-IX-Aktivität (mehr als 400 %). Deswegen sollten silikathaltige Reagenzien vermieden werden. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

Dosierung

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-IX-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Prophylaxe

40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich.

Basierend auf erzielten FIX-Spiegeln und individueller Blutungsneigung, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Die mit dem Dosierungsschema wöchentlich 40 I.E./kg erzielten Talspiegel sind in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.

Patienten unter Prophylaxe, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich ihre Dosis zu verabreichen, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten Dosierungsschema von einmal wöchentlichen Gaben zurückzukehren. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

Bedarfsbehandlung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Ort und Schweregrad der Blutung ab, siehe Tabelle 1 für Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden.

Siehe Tabelle 1

Chirurgische Eingriffe

Die zu verabreichende Dosis und die Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren und der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Kinder und Jugendliche

Die Dosisempfehlungen für Jugendliche (12–18 Jahre) sind dieselben wie für Erwachsene: 40 I.E./kg Körpergewicht. Die Langzeitsicherheit von Refixia® bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

Tabelle 1 Behandlung von Blutungsepisoden mit Refixia®

Schweregrad der Blutung	Empfohlene Dosis I.E./kg von Refixia®	Dosisempfehlungen
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich. Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome.	40	Eine Einzeldosis wird empfohlen.
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen.	80	Zusätzliche Dosen von 40 I.E./kg können gegeben werden.

Tabelle 2 Behandlung mit Refixia® während eines chirurgischen Eingriffs

Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlene Dosis I.E./kg Körpergewicht	Dosisempfehlungen
Kleinerer chirurgischer Eingriff, einschließlich Zahnextraktion.	40	Zusätzliche Dosen können gegeben werden, falls erforderlich.
Größerer chirurgischer Eingriff.	80	Dosis vor dem chirurgischen Eingriff.
	40	Zwei Wiederholungsdosen von 40 I.E./kg (in Abständen von 1–3 Tagen) innerhalb der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff erwägen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Refixia® kann die postoperative Dosisierungshäufigkeit auf einmal wöchentlich nach der ersten Woche ausgedehnt werden, bis die Blutung stoppt und die Wundheilung erreicht ist.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Refixia® wird nach Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Histidin-Lösungsmittel als intravenöse Bolus-Injektion über mehrere Minuten verabreicht. Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, eine maximale Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Im Falle einer Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegekraft ist eine entsprechende Einweisung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Refixia® sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Hemmkörper (Inhibitoren)

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Gerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten.

In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit Faktor IX aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Anwendung von Faktor IX, nach Er-messen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann.

Im Falle residualer FIX-Aktivitäts-Spiegel besteht ein Interferenzrisiko bei der Durchführung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests auf Inhibitoren. Daher ist ein Vorwärmenschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrig-titrigen Inhibitoren sicherzustellen.

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung dieses Produktes bei Patienten mit Lebererkrankung, postoperativen Patienten, Säuglingen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Erscheinungen oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren eingeleitet werden, um frühe Symptome einer thrombotischen Koagulopathie und einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Refixia® gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FIX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler

Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Refixia® ist zur Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren) nicht indiziert. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (12–18 Jahre).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Refixia® an einen Patienten, den Namen des Produktes und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herzustellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor IX wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie B nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor IX nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden bei rekombinanten Faktor-IX-Produkten Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angio-ödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können. In einigen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranz-Induktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn derartige Hemmkörper auftreten, stellt sich dieser Zustand als unzureichendes klinisches Ansprechen dar. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu kontaktieren.

Es besteht ein potentiell Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei Präparaten mit niedriger Reinheit höher ist. Die Anwendung von Faktor-IX-Produkten mit niedriger Reinheit wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravasculärer Gerinnung, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Faktor-IX-Produkten mit hoher Reinheit wie Refixia® ist selten mit solchen Nebenwirkungen verbunden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die oben aufgeführte Tabelle entspricht den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Insgesamt wurden in den abgeschlossenen klinischen Studien 115 vorbehandelte männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B insgesamt 170 Patientjahre gegenüber Refixia® exponiert.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer laufenden Studie mit zuvor unbehandelten Patienten trat eine Anaphylaxie in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern nach der Behandlung mit Refixia® auf. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über die Inzidenz von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten zur Verfügung stellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Refixia® ist zur Anwendung bei Patienten ab 12 Jahren und älter indiziert. Im Sicherheitsprofil von Refixia® wurde kein Unterschied zwischen vorbehandelten Jugendlichen (12–18 Jahre) und Erwachsenen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

Tabelle 3 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Anaphylaxie Hemmkörper (Inhibitoren)	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus*	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Hitzewallung Reaktionen an der Injektionsstelle**	Häufig Gelegentlich Häufig

*Pruritus umfasst den Fachbegriff Pruritus und Ohrenjucken

**Reaktionen an der Injektionsstelle sind unter anderem Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Überdosierungen bis zu 169 I.E./kg gemeldet. Es wurden keine Symptome im Zusammenhang mit Überdosierungen gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Refixia® ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor IX (rFIX) mit einem an das Protein gebundenen Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Refixia® beträgt ca. 98 kDa, das Molekulargewicht des Proteinanteils alleine 56 kDa. Nach Aktivierung von Refixia® wird das Aktivierungspeptid einschließlich Polyethylenglycol-Anteil mit einem Molekulargewicht von 40 kDa abgespalten, wodurch das native aktivierte Faktor-IX-Molekül übrig bleibt.

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber synthetisiert wird. Faktor IX wird durch den Faktor XIa und durch den Faktor-VII-/Gewebefaktorkomplex aktiviert. In Verbindung mit aktiviertem Faktor VIII aktiviert der aktivierte Faktor IX den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor-IX-Spiegel bedingt wird. Sie führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch einen Un-

fall oder eine Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-Mangel und die Blutungsneigungen vorübergehend korrigiert werden können.

Klinische Wirksamkeit

Das abgeschlossene klinische Studienprogramm umfasste eine Phase-I-Studie und vier multizentrische, nicht kontrollierte Phase-III-Studien.

Prophylaxe

Vierundfünfzig Patienten aller Altersgruppen wurden mit einer wöchentlichen Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg behandelt, wobei 23 dieser Patienten (43%) keine Blutungsepisoden hatten.

Pivotal Studie

Die pivotal Studie umfasste 74 jugendliche (13–17 Jahre) und erwachsene (18–65 Jahre) vorbehandelte Patienten. Die Studie umfasste einen unverblindeten Bedarfs-Arm mit einer Behandlung über ca. 28 Wochen und zwei Prophylaxe-Behandlungsarme mit einfach verblindeter Randomisierung von entweder 10 I.E./kg oder 40 I.E./kg einmal wöchentlich über ca. 52 Wochen. Beim Vergleich der Behandlungen mit 10 I.E./kg und 40 I.E./kg war die auf das Jahr umgerechnete Blutungsrate der Patienten im Arm mit 40 I.E./kg um 49% niedriger als die Blutungsrate (95% KI: 5%; 73%) der Patienten im Arm mit 10 I.E./kg (p < 0,05).

Der Median (IQR) der jährlichen Gesamt-Blutungsrate (ABR) bei Patienten (13–65 Jahre), die mit einer Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg einmal wöchentlich behandelt wurden, lag bei 1,04 (0,00; 4,01), während die traumatische ABR 0,00 (0,00; 2,05), die Gelenk-ABR 0,97 (0,00; 2,07) und die spontane ABR 0,00 (0,00; 0,99) betrug.

Zu beachten ist, dass die ABR zwischen verschiedenen Faktor-Konzentraten und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

In dieser pivotalen Studie mit jugendlichen und erwachsenen Patienten gab es 70 Durchbruch-Blutungsepisoden für 16 der 29 Patienten im Prophylaxe-Arm mit 40 I.E./kg.

Die Gesamt-Erfolgsrate bei der Behandlung von Durchbruchblutungen betrug 97,1 % (67 von 69 beurteilten Blutungen). Insgesamt 69 von 70 Blutungsepisoden (98,6 %) wurden mit einer Injektion behandelt. Blutungsepisoden wurden bei leichten bis mittelschweren Blutungen mit 40 I.E./kg Refixia® behandelt.

Bei 29 behandelten erwachsenen und jugendlichen Patienten wurden 13 von 20 Zielgelenken ein Jahr lang mit einer wöchentlichen Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg behandelt. Achtzehn dieser 20 Gelenke (90 %) galten am Ende der Studie nicht länger als Zielgelenke.

Bedarfsbehandlung

Im nicht-randomisierten Arm der pivotalen Studie wurden 15 Patienten in einem Bedarfsschema mit 40 I.E./kg bei leichten und mittelschweren Blutungen und 80 I.E./kg bei schweren Blutungen behandelt. Die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) der Behandlung von Blutungen betrug 95 %, wobei 98 % der Blutungen mit einer oder zwei Injektionen behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Refixia® ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Es wurde eine Studie durchgeführt, die 25 vorbehandelte pädiatrische Patienten (0–12 Jahre) umfasste, die eine Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg einmal wöchentlich erhielten.

Bei Kindern von 0–12 Jahren betrug der Median (IQR) der auf das Jahr umgerechneten Blutungsrate 1,0 (0,00; 2,06); die spontane Blutungsrate war 0,00 (0,00; 0,00).

Für die Behandlung von Blutungen bei Kindern und Jugendlichen war die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) 93 % (39 von 42 Blutungen), wobei 36 (86 %) der Blutungen mit 1 Injektion und 5 (12 %) der Blutungen mit 2 Injektionen von Refixia® behandelt wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung des Abschlusses der Studie mit Refixia® bei zuvor unbehandelten Patienten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Hämostatische Gesamt-Wirksamkeit

Blutungsepisoden wurden bei leichten bis mittelschweren Blutungen mit 40 I.E./kg Refixia® oder 80 I.E./kg bei schweren Blutungen behandelt, wobei eine Blutung als schwer eingestuft wurde. Eine Gesamtschätzung der hämostatischen Wirksamkeit wurde durch den Patienten oder die Pflegekraft (bei Heimbehandlung) oder den Prüfarzt (bei Behandlung mit medizinischer Überwachung) anhand einer 4-stufigen Skala mit den Werten hervorragend, gut, mittelmäßig oder schwach vorgenommen. Die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) bei der Behandlung von Blutungen betrug 93 % (551 von 591). Von den 597 behandelten Blutungen, die bei 79 der 105 Patienten (75 %) beobachtet

wurden, wurden 521 Blutungen (87 %) mit 1 Injektion und 60 (10 %) der Blutungen mit 2 Injektionen Refixia® behandelt.

Die Erfolgsrate und die für die Behandlung der Blutungsepisoden erforderliche Dosis waren von der Lokalisation der Blutung unabhängig. Die Erfolgsrate der Behandlung der Blutungsepisoden war auch unabhängig davon, ob die Blutung aufgrund eines Traumas oder spontan entstanden war.

Chirurgische Eingriffe

Drei Studien umfassten insgesamt 15 größere und 26 kleinere chirurgische Eingriffe (bei Patienten von 13 bis 56 Jahren); eine der Studien war eine spezielle Studie zu chirurgischen Eingriffen. Die hämostatische Wirksamkeit von Refixia® während der chirurgischen Eingriffe wurde mit einer Erfolgsrate von 100 % bei den 15 größeren Eingriffen in den Studien bestätigt. Alle kleineren Eingriffe wurden als erfolgreich bewertet.

In einer speziellen Studie zu chirurgischen Eingriffen umfasste die Wirksamkeitsanalyse 13 größere chirurgische Eingriffe bei 13 vorbehandelten erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Eingriffe umfassten 9 orthopädische, einen gastrointestinalen und 3 Eingriffe in der Mundhöhle. Die Patienten erhielten eine prä-operative Injektion von 80 I.E./kg am Tag des Eingriffs und post-operativ Injektionen von 40 I.E./kg. Eine prä-operative Dosis von 80 I.E./kg Refixia® war effektiv und keiner der Patienten benötigte zusätzliche Dosen am Tag des chirurgischen Eingriffs. In der post-operativen Phase von Tag 1 bis 6 und Tag 7 bis 13 betrug die mediane Anzahl zusätzlich gegebener Dosen von 40 I.E./kg 2,0 bzw. 1,5. Der mittlere Gesamtverbrauch von Refixia® während des Eingriffs und nach dem Eingriff betrug 241 I.E./kg (im Bereich von 81–460 I.E./kg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Refixia® hat eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht modifiziertem Faktor IX. Alle pharmakokinetischen Studien mit Refixia® wurden bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (Faktor IX ≤ 2 %) durchgeführt. Die Untersuchung von Plasmaproben wurde unter Verwendung des Einstufen- Gerinnungstests durchgeführt.

Pharmakokinetische Parameter im Steady-State für Jugendliche und Erwachsene sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Siehe Tabelle 4

Alle Patienten, die im Rahmen der pharmakokinetischen Bewertung im Steady-State überprüft wurden, hatten Faktor-IX-Aktivitäten von mehr als 0,24 I.E./ml 168 Stunden nach Gabe einer wöchentlichen Dosis von 40 I.E./kg.

Pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis Refixia® sind nach Alter aufgeschlüsselt in Tabelle 5 aufgeführt. Die Anwendung von Refixia® bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht indiziert.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Wie erwartet war die an das Körpergewicht angepasste Clearance bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen. In klinischen Studien war eine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche nicht erforderlich.

Die mittleren Talspiegel im Steady-State werden in Tabelle 6 aufgeführt; sie basieren auf sämtlichen vor der Dosierung vorgenommenen Messungen, die bei allen Patienten mit einer wöchentlichen Dosis von 40 I.E./kg alle 8 Wochen im Steady-State durchgeführt wurden. Die Anwendung von Refixia® bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht indiziert.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Die Pharmakokinetik wurden bei 16 erwachsenen und jugendlichen Patienten untersucht; von diesen waren 6 normalgewichtig (BMI 18,5–24,9 kg/m²) und 10 übergewichtig (BMI 25–29,9 kg/m²). Zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten gab es keine offensichtlichen Unterschiede in den pharmakokinetischen Profilen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Affen wurden 3 Stunden nach Dosierung leichte und transiente Tremores festgestellt, die sich innerhalb einer Stunde verringerten. Diese Tremores traten bei Dosen von Refixia® (3.750 I.E./kg) auf, die mehr als 90 mal höher waren, als die für Menschen empfohlene Dosis (40 I.E./kg).

Tabelle 4 Pharmakokinetische Parameter im Steady-State von Refixia® (40 I.E./kg) für Jugendliche und Erwachsene (geometrisches Mittel (VK %))

PK-Parameter	13–17 Jahre N = 3	≥ 18 Jahre N = 6
Halbwertszeit (t _{1/2}) (h)	103 (14)	115 (10)
Incremental Recovery (IR) (I.E./ml pro I.E./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Area under the curve (AUC) _{0–168 h} (I.E.*h/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/h/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Mittlere Verweildauer (MRT) (h)	144 (15)	158 (10)
Verteilungsvolumen (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Faktor-IX-Aktivität 168 h nach Dosierung (I.E./ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Incremental Recovery = Incremental Recovery 30 min nach Dosierung; Verteilungsvolumen = an das Körpergewicht angepasstes Verteilungsvolumen im Steady State. VK = Variationskoeffizient.

Tabelle 5 Pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis Refixia® (40 I.E./kg) nach Alter aufgeschlüsselt (geometrisches Mittel (VK %))

PK-Parameter	0–6 Jahre N = 12	7–12 Jahre N = 13	13–17 Jahre N = 3	≥ 18 Jahre N = 6
Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Incremental Recovery (IR) (I.E./ml pro I.E./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Area under the curve (AUC) _{inf} (I.E.*h/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance (CL) (ml/h/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Mittlere Verweildauer (MRT) (h)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Verteilungsvolumen (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Faktor-IX-Aktivität 168 h nach Dosierung (I.E./ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Incremental Recovery = Incremental Recovery 30 min nach Dosierung; Verteilungsvolumen = an das Körpergewicht angepasstes Verteilungsvolumen im Steady State. VK = Variationskoeffizient.

Tabelle 6 Mittlere Talspiegel* von Refixia® (40 I.E./kg) im Steady State

	0–6 Jahre N = 12	7–12 Jahre N = 13	13–17 Jahre N = 9	18–65 Jahre N = 20
Geschätzte mittlere Faktor-IX-Talspiegel I.E./ml (95 %iges KI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

* Faktor-IX-Talspiegel = Faktor-IX-Aktivität, die vor der nächsten wöchentlichen Dosis (5 bis 10 Tage nach der Dosisgabe) im Steady-State gemessen wurde.

Die Tremores waren nicht auf irgendeinen Mechanismus zurückzuführen. In den klinischen Studien wurden keine Tremores berichtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Ratten und Affen wurde 40 kDa Polyethylenglykol durch immunhistochemische Färbung in den Epithelzellen des Plexus choroideus im Gehirn nachgewiesen. Dieser Befund war nicht mit Gewebeschäden oder anormalen klinischen Symptomen verbunden.

In Studien zur Verteilung und Exkretion bei Mäusen und Ratten wurde gezeigt, dass der 40 kDa Polyethylenglykol (PEG)-Anteil von Refixia® weit zu den Organen verteilt und von diesen abgebaut wird und über Plasma im Urin (44–56 %) und Fäzes (28–50 %) ausgeschieden wird. Basierend auf Modelldaten unter Verwendung beobachteter terminaler Halbwertszeiten (15–49 Tage) in Studien zur Verteilung in Gewebe von Ratten, wird der 40 kDa Polyethylenglykol (PEG)-Anteil innerhalb von 1–2 Behandlungsjahren Steady-State-Spiegel in allen humanen Geweben erreichen.

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Refixia® oder Studien zur Bestimmung des Effekts von Refixia® auf Genotoxizität, Fertilität, Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pulver
- Natriumchlorid
- Histidin
- Sucrose
- Polysorbat 80
- Mannitol
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

- Lösungsmittel
- Histidin
- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder mit anderen Infusionslösungen als dem mitgelieferten Histidin-Lösungsmittel rekonstituiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet
2 Jahre. Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann Refixia® einmalig bis zu 6 Monate bei bis zu 30 °C gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton des Produktes.

Nach Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank (2 °C–8 °C) und für 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch eine Aufbewahrung für 4 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder für 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C–8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur und Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:
– 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorobutyl
– 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
– 1 Fertigspritze mit 4 ml Histidin-Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spitzenkappe mit einem Stopfen (Bromobutyl)
– 1 Kolbenstange (Polypropylen).
Einzelpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Refixia® ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung eine klare und farblose Flüssigkeit frei von sichtbaren Partikeln. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor Verabreichung optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Packungsbeilage.

Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten; eine maximale Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Multitupfer und Pflaster. Dieses Zubehör ist nicht in der Refixia® Packung enthalten.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion die Spritze mit dem Infusionsset und die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter auf sichere Weise.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt