

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)*.
След реконституиране 1 ml Refixia съдържа приблизително 125 IU нонаког бета пегол.

Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 000 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)*.
След реконституиране 1 ml Refixia съдържа приблизително 250 IU нонаког бета пегол.

Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 000 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)*.
След реконституиране 1 ml Refixia съдържа приблизително 500 IU нонаког бета пегол.

Refixia 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 3 000 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)*.
След реконституиране 1 ml Refixia съдържа приблизително 750 IU нонаког бета пегол.

*рекомбинантен човешки фактор IX, произведен в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология, ковалентно свързан с 40 kDa полиетиленгликол (PEG)

Активността (IU) е определена чрез едноетапния коагулационен тест по Европейската фармакопея. Специфичната активност на Refixia е приблизително 144 IU/mg протеин.

Refixia представлява пречистен рекомбинантен човешки фактор IX (rFIX) с 40 kDa полиетиленгликол (PEG), избирателно свързан със специфични N-свързани гликани в активационния пептид на rFIX. При активиране на Refixia, активационният пептид, включително полиетиленгликоловата част от 40 kDa, се отцепва и остава нативната активирана молекула на фактор IX. Първоначалната аминокиселинна последователност на rFIX в Refixia е идентична на Ala148 алелната форма на фактор IX, получен от човешка плазма. При клетъчното култивиране, пречистването, конюгирането и в състава на Refixia не са използвани добавки от човешки или животински произход.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял до почти бял.

Разтворителят е бистър и безцветен.

pH: 6,4

Осмолалитет: 272 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

Refixia може да се използва при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на хемофилия.

Проследяване на лечението

Не е необходимо рутинно проследяване на нивата на активност на фактор IX с цел коригиране на дозата. В програмата за клинични изпитвания не е извършвана корекция на дозата. При всички възрастови групи се наблюдават средни най-ниски нива на фактор IX в стационарно състояние $\geq 15\%$, за подробности вижте точка 5.2.

Поради взаимодействието на полиетиленгликола (PEG) с различни реактиви за aPTT при едноетапния коагулационен тест, при нужда от проследяване се препоръчва използване на хромогенен тест (напр. Rox Factor IX или Biophen). Ако не е на разположение хромогенен тест, се препоръчва използване на едноетапен коагулационен тест с реактив за aPTT (напр. Serphascreen), одобрен за употреба с Refixia. За дългодействащи продукти с модифициран фактор е известно, че резултатите от едноетапния коагулационен тест зависят в голяма степен от използвания реактив за aPTT и референтен стандарт. При Refixia някои реактиви ще доведат до отчитане на по-ниски резултати (30–50%), докато повечето реактиви, съдържащи силициев диоксид, ще доведат до отчитане на много по-високи резултати за активността на фактор IX (повече от 400%). Затова трябва да се избягват реактиви със силициев диоксид. Ако на място няма на разположение хромогенен тест или подходящ едноетапен коагулационен тест, се препоръчва използване на референтна лаборатория.

Дозировка

Броят на прилаганите единици фактор IX се изразява като международни единици (IU), свързани с настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи фактор IX. Активността на фактор IX в плазмата се изразява или като процент (спрямо нормална човешка плазма) или в международни единици (спрямо международен стандарт за фактор IX в плазмата).

Профилактика

40 IU/kg телесно тегло веднъж седмично.

Може да се обмисли корекция на дозата и интервалите на приложение на базата на постигнатите нива на FIX и индивидуалната тенденция към кръвоизливи. Най-ниските нива постигнати при схема на прилагане 40 IU/kg веднъж седмично са обобщени в точка 5.2.

Препоръчва се пациентите на профилактика, забравили доза, да я приемат при установяване на пропуски и след това да продължат с обичайната схема на прилагане веднъж седмично. Трябва да се избягва прилагане на двойна доза.

Лечение при нужда

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от локализацията и тежестта на кръвоизлива, за указания относно прилагането при епизоди на кървене вижте таблица 1.

Таблица 1 Лечение на епизоди на кървене с Refixia

Степен на кръвоизлива	Препоръчителна доза Refixia в IU/kg	Препоръки за прилагане
Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина По-обширна хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	40	Препоръчва се единична доза.
Тежки или животозастрашаващи кръвоизливи	80	Може да се приложат допълнителни дози по 40 IU/kg.

Хирургична намеса

Дозата и интервалите на прилагане при хирургична намеса зависят от процедурата и местната практика. Общи препоръки са предоставени в таблица 2.

Таблица 2 Лечение с Refixia при хирургична намеса

Вид хирургична процедура	Препоръчителна доза в IU/kg телесно тегло	Препоръки за прилагане
Малка хирургична намеса, включително екстракция на зъб	40	При нужда може да се приложат допълнителни дози
Голяма хирургична	80	Предоперативна доза

Вид хирургична процедура	Препоръчителна доза в IU/kg телесно тегло	Препоръки за прилагане
намеса	40	Да се обмислят две повторни дози по 40 IU/kg (през интервал от 1 – 3 дни) през първата седмица след хирургичната намеса. Поради дългия полуживот на Refixia честотата на прилагане в следоперативния период може да бъде намалена на веднъж седмично след първата седмица до спиране на кръвоизлива и постигане на зарастване.

Педиатрична популация

Препоръките за дозиране при деца са същите като за възрастни (за повече информация относно употреба в педиатрията вижте точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Refixia се прилага чрез интравенозна болус инжекция в продължение на няколко минути след реконституиране на праха за инжекционния разтвор с разтворителя, съдържащ хистидин. Скоростта на приложение трябва да се определя според нивото на комфорт на пациента без да надвишава 4 ml/min.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

В случай на самостоятелно приложение или приложение от обгрижващо лице е необходимо подходящо обучение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известни алергични реакции към протеин от хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При Refixia са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Продуктът съдържа следи от протеини от хамстер. Ако се появят симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на

лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. Пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи обрив, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

В случай на шок трябва да се спазват медицинските стандарти за лечение на шок.

Инхибитори

След многократно лечение с продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор IX, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори), които трябва да бъдат определени количествено в Бетезда единици (BU) чрез подходящ биологичен тест.

В литературата има съобщения, показващи корелация между появата на инхибитори на фактор IX и възникването на алергични реакции. Затова пациентите с алергични реакции трябва да бъдат оценявани за наличие на инхибитори. Трябва да се отбележи, че при пациентите с наличие на инхибитори на фактор IX може да има повишен риск от анафилаксия при следващо въвеждане на фактор IX.

Поради риска от алергични реакции при продукти, съдържащи фактор IX, първоначалните приложения на фактор IX трябва, по преценка на лекуващия лекар, да се извършват под медицинско наблюдение, при което могат да бъдат осигурени подходящи медицински грижи в случай на алергични реакции.

В случай на остатъчна активност на FIX, има риск от взаимодействие при извършване на модифицирания Бетезда тест на Nijmegen за наличие на инхибитори. Ето защо, за да се гарантира откриването на инхибитори с нисък титър, се препоръчва етап на предварително затопляне или промиване.

Тромбоемболия

Поради потенциалния риск от тромботични усложнения трябва да се започне клинично наблюдение за ранни признаци на тромботична и консумативна коагулопатия с подходящ биологичен тест при приложение на този продукт при пациенти с чернодробно заболяване, след операция, при новородени или при пациенти с риск от тромботично събитие или дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). Във всеки от тези случаи трябва да се прецени ползата от лечението с Refixia спрямо риска от такива усложнения.

Сърдечносъдово събитие

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори заместителната терапия с FIX може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Свързани с катетъра усложнения

Ако е необходимо да се използва устройство за централен венозен достъп (УЦВД), трябва да се има предвид риска от усложнения, свързани с УЦВД, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Педиатрична популация

Описаните предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за деца, така и за възрастни.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. В случай на лечение с повече флакони, трябва да се има предвид общото съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия между продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор IX (рДНК), и други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания върху репродукцията при животни с фактор IX. Въз основа на ниската честота на хемофилия В при жени, липсва опит с употреба на фактор IX по време на бременност и кърмене. Затова фактор IX трябва да се използва по време на бременност и кърмене само при категорични показания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Refixia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При продукти, съдържащи рекомбинантен фактор IX, свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) са наблюдавани рядко и в някои случаи могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). В някои случаи тези реакции прогресират до тежка анафилаксия и възникват в тясна времева връзка с развитието на инхибитори на фактор IX (вж. също точка 4.4). Съобщава се за нефротичен синдром след опит за индукция на имунен толеранс при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергична реакция.

Много рядко е наблюдавано образуване на антитела към протеина от хамстер и свързани с това реакции на свръхчувствителност.

При пациенти с хемофилия В могат да се образуват неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор IX. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва свързване със специализиран център по хемофилия.

След приложение на продукти, съдържащи фактор IX, съществува потенциален риск от тромбоемболични епизоди, като той е по-висок при нископречистени препарати. Употребата на нископречистени продукти, съдържащи фактор IX, е свързана със случаи на инфаркт на миокарда, дисеминирана интравазална коагулация, венозна тромбоза и белодробна емболия. Употребата на високопречистени продукти с фактор IX, като Refixia, рядко е свързана с такива нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата, представена по-долу, е в съответствие със системо-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитани термини).

Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Общо 115 лекувани преди това пациенти (ЛПП) и 54 нелекувани преди това пациенти (НЛПП) с умерена или тежка хемофилия В имат експозиция на Refixia общо 543 пациентогодини в завършените клинични изпитвания.

Таблица 3 Честота на нежеланите реакции в клинични изпитвания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор IX	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност Анафилактична реакция	Чести Чести*
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж** Обрив	Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Горещи вълни Реакции на мястото на инжектиране***	Чести Нечести Чести

* Честота въз основа на поява в изпитването при НЛПП (N=54)

** Сърбеж включва термините сърбеж и сърбеж в ушите

*** Реакции на мястото на инжектиране включват болка на мястото на инжектиране, болка на мястото на инфузия, подуване на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране и обрив на мястото на инжектиране.

Описание на избрани нежелани реакции

Инхибиране на фактор IX и анафилактични реакции не са наблюдавани при ЛПП и поради това честотата се основава на текущо изпитване при НЛПП с 54 пациенти. В това изпитване инхибиране на фактор IX настъпва при 4/54 (8%) пациенти и анафилактична реакция настъпва при 1/54 (2%) пациенти, тези събития се категоризират като чести. Случаят на анафилактична реакция е наблюдаван при пациент, който също е развил инхибитори на фактор IX.

Педиатрична популация

Очаква се честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при деца да бъдат подобни на тези при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клиничните изпитвания се съобщава за предозиране до 169 IU/kg. Няма съобщения за симптоми, свързани с предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, кръвен коагулационен фактор IX, АТС код: B02BD04.

Механизъм на действие

Refixia представлява пречистен рекомбинантен човешки фактор IX (rFIX) с 40 kDa полиетиленгликолу (PEG), конюгиран с протеина. Средната молекулна маса на Refixia е приблизително 98 kDa, а тази само на протеиновата част е 56 kDa. При активирането на Refixia активационният пептид, включващ полиетиленгликоловата част с маса 40 kDa, се отцепва и остава нативната активирана молекула на фактор IX.

Фактор IX е едноверижен гликопротеин. Той е зависим от витамин К коагулационен фактор и се синтезира в черния дроб. Фактор IX се активира от фактор XIa и от комплекса фактор VII/тъканен фактор. Активираният фактор IX в комбинация с активирания фактор VIII активира фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът след това превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия В е свързано с пола, наследствено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на понижени нива на фактор IX и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат на случайна или хирургична травма. Плазмените нива на фактор IX се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, което позволява временно коригиране на дефицита на фактора и корекция на склонността към кръвоизливи.

Клинична ефикасност

Програмата за клинични изпитвания включва едно изпитване фаза 1 и пет многоцентрови неконтролирани изпитвания. Всички пациенти са имали тежка (ниво на фактор IX < 1%) или умерено тежка (ниво на фактор IX ≤ 2%) хемофилия В.

Трябва да се отбележи, че общата честота на кървене на годишна база (ABR) при различните концентрации на фактори и при различните клинични изпитвания, не е сравнима.

Профилактика

Сто и един от лекуваните преди това пациенти и нелекуваните преди това пациенти от всички възрастови групи са лекувани с ежеседмична профилактична доза 40 IU/kg, като при 40 (40%) от тях няма епизоди на кървене (вж. подробности по-долу).

Основно изпитване

Основното изпитване включва 74 лекувани преди това (ЛПП) юноши (13–17 години) и възрастни (18–65 години). Изпитването включва едно рамо на открито лечение при нужда за приблизително 28 седмици и две рамена на профилактично лечение с единичнослеп рандомизация на 10 IU/kg или 40 IU/kg веднъж седмично за приблизително 52 седмици. При сравняване на лечението с 10 IU/kg и 40 IU/kg е установено, че средногодишната честота на кръвоизливи при пациентите в рамото на 40 IU/kg е с 49% по-ниска, отколкото тази (95% CI: 5%; 73%) при пациентите в рамото на 10 IU/kg ($p < 0,05$).

Средната (IQR) обща ABR при пациенти (13 – 65 години), лекувани с профилактична доза 40 IU/kg веднъж седмично, е 1,04 (0,00; 4,01), докато травматичната ABR е 0,00 (0,00; 2,05), ставната ABR е 0,97 (0,00; 2,07) и спонтанната ABR е 0,00 (0,00; 0,99).

В това основно изпитване при юноши и възрастни има 70 епизода на пробивно кървене при 16 от 29 пациенти в рамото на профилактика с 40 IU/kg. Общата успеваемост на лечението за такова кървене е 97,1% (67 от 69 оценени случая). Общо 69 (98,6%) от 70-те случая на кръвоизлив са лекувани с една инжекция. Епизодите на леко или умерено кървене са лекувани с Refixia с доза 40 IU/kg.

От 29 лекувани възрастни и юноши 13 пациенти с 20 целеви стави са лекувани в продължение на една година с ежеседмична профилактична доза 40 IU/kg. Към края на изпитването 18 от тези 20 стави (90%) вече не се считат за целеви.

Лечение при нужда

В основното проучване има нерандомизирано рамо, в което 15 пациенти са на режим с лечение при нужда с 40 IU/kg за леки до умерени кръвоизливи и 80 IU/kg за тежки кръвоизливи. Общата успеваемост (определена като отлична или добра) за лечението на кръвоизливи е 95%, като 98% от епизодите на кървене са лекувани с една или две инжекции.

Педиатрична популация

Лекувани преди това пациенти (ЛПП)

Ефикасността и безопасността на Refixia за профилактика и лечение на кървене са оценени в открито, неконтролирано изпитване фаза 3 с едно рамо. В основната фаза на педиатричното изпитване при ЛПП 25 пациенти, първоначално включени на възраст от 0 до 12 години, получават рутинно профилактично приложение на Refixia 40 IU/kg веднъж седмично за 52 седмици. Пациентите са стратифицирани в две възрастови групи; 12 пациенти са от 0 до 6 години и 13 пациенти от 7 до 12 години към момента на подписване на информирано съгласие. Двадесет и двама пациенти продължават във фазата на продължение и от тях 12 пациенти получават до 8 години рутинно профилактично лечение. Основните резултати за ефикасност при пациенти ≤ 12 години, разделени по основна фаза и фаза на продължение, са обобщени в таблица 4 според възрастта при рандомизацията.

Таблица 4: Честота на кървене на годишна база (ABR) в педиатрично изпитване при ЛПП – основна фаза и фаза на продължение – действителни възрастови групи

	Основна фаза		Фаза на продължение	
Възраст на пациента	≤ 6 години N=12	7-12 години N=13	≤ 6 години N=11	7-12 години N=11
Среден период на лечение (години)	1,05	1,27	7,71	6,85
Обща ABR				
Средна стойност, изчислена по Poisson (95% 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)
Средна (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)

Поради голямата продължителност на изпитването няколко пациенти преминават в различна възрастова група, като 10 пациенти, които първоначално са включени в категорията ≤ 6 години, участват и във възрастовата категория от 7-12 години. Във възрастовата група 7-12 години 10 пациенти преминават към възрастовата група 13-17 години. От тях 3 пациенти преминават към възрастовата група ≥ 18 години. Имайки предвид тази реална възраст, общо за основната фаза и фазата на продължение на изпитването, общата средна/изчислена по Poisson ABR е 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) при пациенти ≤ 6 години и 0,52/0,92 (95% CI: 0,47; 1,78) при пациенти 7-12 години. Средната/изчислената по Poisson ABR е 0,00/0,20 (95% CI: 0,09; 0,47) и

0,00/0,22 (95% CI: 0,05; 0,92) за спонтанни кръвоизливи, както и 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) и 0,33/0,64 (95% CI: 0,31; 1,31) за травматични кръвоизливи съответно при пациенти ≤ 6 години и пациенти 7-12 години. Успеваемост на лечението (определена като отличен или добър отговор) е постигната при 88,6% и 92,0% от епизодите на кървене, настъпили по време на профилактика съответно при пациенти ≤ 6 години и пациенти 7-12 години. Четирима от 25 пациенти (16%) не са имали никакво кървене по време на изпитването. Средната годишна консумация за профилактика е 2 209,3 (SD: 79,3) IU/kg и 2 324,9 (SD: 83,5) IU/kg съответно за пациенти ≤ 6 години и пациенти 7-12 години. Двама пациенти са имали таргетни стави на изходното ниво, които се считат за излекувани по време на основната фаза. Нито един от пациентите не е развил нови таргетни стави в изпитването.

Нелекувани преди това пациенти (JLPP)

Ефикасността и безопасността на Refixia за профилактика и лечение на кръвоизливи са оценени в открито, многоцентрово неконтролирано изпитване фаза 3 с едно рамо. От 54-мата пациенти (< 6 годишна възраст) с експозиция, 47 пациенти (87%) завършват основната фаза, а 42 пациенти (77,8%) завършват фазата на продължение. Основните резултати за ефикасност, разделени по основна фаза и фаза на продължение, са обобщени в таблица 5.

Таблица 5: Честота на кървене на годишна база (ABR) в педиатрично изпитване при НЛПП – основна фаза и фаза на продължение

	Основна Фаза N=51	Фаза на продължение N=46
Среден период на лечение (години)	0,78	3,34
Обща ABR		
Средна стойност, изчислена по Poisson (95% CI)	0,78 (0,33 ; 1,82)	0,69 (0,41 ; 1,15)
Средна (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,20 (0,00 ; 0,71)

Общата средна ABR е 0,00 за епизоди на спонтанно, травматично и ставно кървене за основната фаза и 0,20 за фазата на продължение. За основната фаза и фазата на продължение на изпитванията средната/изчислената по Poisson ABR е 0,33/0,71 (95% CI: 0,41; 1,22) за НЛПП при профилактика. Изчислените по Poisson ABR за спонтанни и травматични кръвоизливи са съответно 0,13 (95% CI: 0,05; 0,37) и 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98) през целия период на изпитването (медианата на ABR е 0 и за двата типа). 47,8% от НЛПП не са получили никакви епизоди на кървене. Нито един от педиатричните пациенти не е развил таргетни стави в изпитването. От 200 кръвоизлива 194 (97,0%) са успешно лекувани, като се постига отличен или добър резултат, а 182 (91,0%) са лекувани с една инжекция. От 194 успешно лекувани епизода на кървене при 92,8% е била необходима само една инжекция Refixia за успешно лечение.

Обща хемостатична ефикасност

Епизодите на кървене са лекувани с Refixia с доза 40 IU/kg за лек до умерен кръвоизлив или 80 IU/kg за тежък кръвоизлив, като един кръвоизлив е оценен като тежък. Извършена е обща оценка на хемостатичната ефикасност от пациента или обгрижващото лице (за лечение в домашни условия) или изследователя в центъра на проучването (за лечение под наблюдение от медицински специалист) чрез 4-точкова скала с оценки отлична, добра, задоволителна или слаба. Общата успеваемост (определена като отлична или добра) на лечението за кръвоизливи е 91,6% (645 от 704). От 704-те лекувани случая на кръвоизливи, наблюдавани при 85 (80,9%) от 105-те пациенти, 608 (86,4%) отшумяват с 1 инжекция и 72 (10,2%) отшумяват с 2 инжекции Refixia.

Успеваемостта и дозата, необходима за лечение на епизодите на кървене, не зависят от локализацията на кръвоизлива. Успеваемостта на лечението на епизодите на кървене също така не зависи от това, дали кръвоизливът е от травматично, или спонтанно естество.

Хирургична намеса

Пет изпитвания, едно от които е специално при хирургична намеса, включват общо 20 големи и 105 малки хирургични намеси. Хемостатичният ефект на Refixia по време на операцията е потвърден с успеваемост от 100% при 20-те големи хирургични намеси в изпитванията. Всички оценени малки хирургични намеси са извършени успешно.

В анализа на ефикасността при изпитване специално при хирургична намеса са включени 13 големи хирургични операции, извършени при 13 лекувани преди това възрастни и юноши. Операциите включват 9 ортопедични, 1 стомашно-чревна и 3 на устната кухина. На пациентите е поставена 1 инжекция от 80 IU/kg предоперативно в деня на операцията и инжекции от 40 IU/kg следоперативно. Предоперативната доза Refixia от 80 IU/kg е ефективна и при никой от пациентите не се налагат допълнителни дози в деня на операцията. В следоперативния период от ден 1 до 6 и от ден 7 до 13 средният брой приложени допълнителни дози 40 IU/kg е съответно 2,0 и 1,5. Средната обща употреба на Refixia по време на хирургичната намеса и след нея е 241 IU/kg (диапазон: 81-460 IU/kg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Refixia има удължен полуживот в сравнение с немодифицирания фактор IX. Всички фармакокинетични проучвания с Refixia са проведени при лекувани преди това пациенти с хемофилия В (фактор IX $\leq 2\%$). Анализът на плазмените проби е проведен чрез едноетапен коагулационен тест.

Фармакокинетичните параметри в стационарно състояние при юноши и възрастни са показани в таблица 6.

Таблица 6 Фармакокинетични параметри на Refixia (40 IU/kg) в стационарно състояние при юноши и възрастни ЛПП (средногеометрично (CV%))

Фармакокинетичен параметър	13–17 години N=3	≥ 18 години N=6
Полуживот ($t_{1/2}$) (часове)	103 (14)	115 (10)
Инкрементно възстановяване (IR) (IU/ml на IU/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Площ под кривата (AUC) _{0–168h} (IU*h/ml)	91 (22)	93 (15)
Клирънс (CL) (ml/h/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Средно време на престой (MRT) (часове)	144 (15)	158 (10)
Обем на разпределение (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Активност на фактор IX 168 h след прилагането (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Клирънс = клирънс, коригиран спрямо телесното тегло; инкрементно възстановяване = инкрементно възстановяване 30 min след прилагането; обем на разпределение = обем на разпределение в стационарно състояние, коригиран спрямо телесното тегло; CV = коефициент на вариация.

При всички пациенти, оценени относно фармакокинетиката в стационарно състояние, нивата на активност на фактор IX са над 0,24 IU/ml 168 часа след прилагането на ежеседмична доза 40 IU/kg.

Фармакокинетичните параметри след единична доза Refixia са посочени по възраст в таблица 7.

Таблица 7 Фармакокинетични параметри след единична доза Refixia (40 IU/kg) при ЛПП по възраст (средногеометрично (CV%))

Фармакокинетичен параметър	0–6 години N=12	7–12 години N=13	13–17 години N=3	≥ 18 години N=6
Полуживот ($t_{1/2}$) (часове)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Инкрементно възстановяване (IR) (IU/ml на IU/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Площ под кривата (AUC) _{inf} (IU*h/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Клирънс (CL) (ml/h/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Средно време на престой (MRT) (часове)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Обем на разпределение (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Активност на фактор IX 168 h след прилагането (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Клирънс = клирънс, коригиран спрямо телесното тегло; инкрементно възстановяване = инкрементно възстановяване 30 min след прилагането; обем на разпределение = обем на разпределение в стационарно състояние, коригиран спрямо телесното тегло; CV = коефициент на вариация.

Според очакваното при деца и юноши клирънсът, коригиран спрямо телесното тегло, е по-висок, отколкото при възрастни. При деца и юноши не се налага корекция на дозата в клинични проучвания.

Средните най-ниски нива в стационарно състояние са представени в таблица 8; основават се на всички измервания преди приложението, извършвани на всеки 8 седмици в стационарно състояние за всички пациенти при прилагане на 40 IU/kg веднъж седмично.

Таблица 8 Средни най-ниски нива* на Refixia (40 IU/kg) в стационарно състояние

	0–6 години (ЛПП) N=12	7–12 години (ЛПП) N=13	13–17 години (ЛПП) N=9	18–65 години (ЛПП) N=20	0–5 години (НЛПП) N=51
Изчислени средни най-ниски нива на фактор IX, IU/ml (95% CI)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Най-ниски нива на фактор IX = активност на фактор IX, измерена преди следващата седмична доза (5 до 10 дни след прилагането) в стационарно състояние.

Фармакокинетиката е проучена при 16 възрастни и юноши, 6 от които са с нормално тегло (ИТМ 18,5 – 24,9 kg/m²) и 10 – с наднормено (ИТМ 25 – 29,9 kg/m²). Няма видими разлики между фармакокинетичните профили при пациентите с нормално тегло и тези с наднормено.

В педиатричното изпитване при ЛПП и НЛПП средните най-ниски нива на фактор IX в стационарно състояние са в диапазона на лека хемофилия (т.е. 0,05–0,4 IU/ml), независимо от възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведено е проучване за невротоксичност при ювенилни животни, за да се оцени потенциалната невротоксичност на Refixia при интравенозно приложение на 120-1 200 IU/kg/два пъти седмично при незрели мъжки плъхове на възраст от 3 до 13 седмици (съответстващо на възраст от 2 до 16 години при хора), последвано от 13-седмичен период без лечение. Дозите са 6-60 пъти по-високи от седмичната клинична доза от 40 IU/kg. PEG се открива чрез имунохистохимично оцветяване в хороидния плексус, хипофизата, циркумвентрикулните органи и черепните моторни неврони. Приложението на Refixia при ювенилни плъхове не води до функционални или патологични ефекти, измерено чрез невроповеденчески/неврокогнитивни тестове, включително двигателна активност, сензорна функция, учене и памет, както и растеж, половото съзряване и фертилитет.

В проучване за токсичност при многократно прилагане при маймуни се наблюдава лек и преходен тремор на тялото 3 часа след прилагане, стихващ в рамките на 1 час. Този тремор на тялото се наблюдава при дози Refixia (3 750 IU/kg), които са повече от 90 пъти над препоръчителната доза при хора (40 IU/kg). Не е установен механизъм, на който се дължи треморът. В клиничните изпитвания не се съобщава за тремор.

Неклиничните данни не показват риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни при имунохистохимично оцветяване на епителните клетки от хороидния плексус в мозъка се открива 40 kDa полиетиленгликол (PEG). Тази находка не е свързана с тъканно увреждане или абнормни клинични признаци.

В проучвания за разпределение и екскреция при мишки и плъхове, полиетиленгликоловата част от 40 kDa на Refixia показва широко разпределение в и елиминиране от органите, и екскреция от плазмата в урината (42–56%), и фецеса (28–50%). Въз основа на моделираните данни при използване на стойностите на наблюдавания терминален полуживот (15–49 дни) в проучвания за разпределение в тъканите при плъхове, полиетиленгликоловата част от 40 kDa (PEG) ще достигне стационарни нива във всички човешки тъкани в рамките на 1–4,5 години лечение.

Съотношението на експозициите на PEG в хороидния плексус, измерени при животни на ниво без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) спрямо прогнозната клинична експозиция на PEG, варира от 5:1 в проучването за невротоксичност при ювенилни плъхове до 6:1 в 26-седмичното проучване за токсичност при многократно прилагане при възрастни плъхове.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на Refixia или проучвания за определяне на ефектите на Refixia по отношение на генотоксичност, фертилитет, развитие или репродукция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Натриев хлорид
Хистидин
Захароза (Е 473)
Полисорбат 80 (Е 433)
Манитол (Е 421)
Натриев хидроксид (за корекция на рН) (Е 524)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН) (Е 507)

Разтворител

Хистидин
Вода за инъекции
Натриев хидроксид (за корекция на рН) (Е 524)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН) (Е 507)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се реконституира с инфузионни разтвори, различни от предоставения разтворител, съдържащ хистидин.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

30 месеца. В срока на годност Refixia може да се съхранява при температура до 30 °C за еднократен период, който не надвишава 1 година. След като веднъж се извади от хладилника, продуктът не трябва да се връща обратно. Моля, запишете началото на съхранението при стайна температура върху картонената кутия на продукта.

След реконституиране

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при съхранение в хладилник (2 °C – 8 °C) и за 4 часа при съхранение при стайна температура (≤ 30 °C), защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка, реконституираният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не е препоръчително да надхвърлят 4 часа при съхранение при стайна температура (≤ 30 °C) или 24 часа в хладилник (2 °C – 8 °C), освен ако реконституирането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия. Съхранявайте реконституирания лекарствен продукт във флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина
За съхранение при стайна температура и условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон (стъкло тип I) с прах и запушалка от хлоробутилова гума
- 1 стерилен адаптор за флакона, за реконституиране
- 1 предварително напълнена спринцовка от 4 ml хистидинов разтворител със запушалка (полипропилен), бутало (бромобутилова гума) и капачка за върха (бромобутилова гума)
- 1 лост за бутало (полипропилен).

Опаковка по 1 комплект.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Refixia се прилага интравенозно след реконституиране на праха с разтворителя, предоставен в спринцовката. След реконституиране разтворът има вид на бистра и безцветна до бледожълта течност, без видими частици. Преди приложение реконституираният лекарствен продукт трябва да се огледа за наличие на частици и промяна в цвета. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка. Съхранявайте реконституирания лекарствен продукт във флакона.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте листовката.

Скоростта на приложение трябва да се определя според нивото на комфорт на пациента без да надвишава 4 ml/min.

Ще бъдат необходими също набор за инфузия (катетър и игла тип бъртерфлай), стерилни тампони със спирт, марли и лейкопласт. Тези принадлежности не са включени в опаковката на Refixia.

Винаги използвайте асептична техника.

Изхвърляне

След инжектиране внимателно изхвърлете спринцовката с набора за инфузия и флакона с адаптора за флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 2 юни 2017 г.

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се изследват потенциалните ефекти на кумулиране на PEG в хороидния плексус на мозъка и други тъкани/органи, ПРУ трябва да извърши и да предостави резултатите от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност по регистър на пациенти с хемофилия в съответствие със съгласуван протокол.	Подаване на резултатите от проучването: второ тримесечие на 2028 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол
(рекомбинантен коагулационен фактор IX)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Прах: 500 IU нонаког бета пегол (приблизително 125 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител: хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Опаковката съдържа: 1 флакон с прах, 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 лост за бутало и 1 адаптор за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура (под 30 °C) за еднократен период до 1 година.
След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: _____

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1193/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксия 500 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refixia 500 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол
(рекомбинантен коагулационен фактор IX)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Прах: 1 000 IU нонаког бета пегол (приблизително 250 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител: хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Опаковката съдържа: 1 флакон с прах, 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 лост за бутало и 1 адаптор за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура (под 30 °C) за еднократен период до 1 година.
След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: _____

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1193/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксия 1 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refixia 1 000 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 000 IU

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол
(рекомбинантен коагулационен фактор IX)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Прах: 2 000 IU нонаког бета пегол (приблизително 500 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител: хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Опаковката съдържа: 1 флакон с прах, 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 лост за бутало и 1 адаптор за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура (под 30 °C) за еднократен период до 1 година.
След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: _____

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1193/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксия 2 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refixia 2 000 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 000 IU

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refixia 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол
(рекомбинантен коагулационен фактор IX)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Прах: 3 000 IU нонаког бета пегол (приблизително 750 IU/ml след разтваряне),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

Разтворител: хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Опаковката съдържа: 1 флакон с прах, 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, 1 лост за бутало и 1 адаптор за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура (под 30 °C) за еднократен период до 1 година.
След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: _____

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1193/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксия 3 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refixia 3 000 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 000 IU

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Refixia

Разтвор на хистидин

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

4 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Refixia 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Refixia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Refixia
3. Как да използвате Refixia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Refixia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Refixia и за какво се използва

Какво представлява Refixia

Refixia съдържа активното вещество наонаког бета пегол. То представлява модификация на фактор IX с удължено действие. Фактор IX е протеин, който се намира естествено в кръвта и помага за спиране на кръвоизливи.

За какво се използва Refixia

Refixia се използва за лечение или предотвратяване на кръвоизливи при пациенти от всички възрастови групи с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

При пациенти с хемофилия В, фактор IX липсва или не функционира правилно. Refixia заменя този дефектен или липсващ фактор IX и спомага за образуването на кръвни съсиреци на мястото на кръвоизлива.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Refixia

Не използвайте Refixia

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към протеини от хамстер.

Ако не сте сигурни дали някое от гореописаните състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Проследимост

Важно е да имате запис на партидния номер на Вашата Refixia. Ето защо всеки път, когато получите нова опаковка Refixia, записвайте датата и партидния номер (който се намира на опаковката след „Партида“) и пазете тази информация на сигурно място.

Алергични реакции и развитие на инхибитори

Съществува малък риск да получите внезапна и тежка алергична реакция (например анафилактична реакция) към Refixia. Ако получите признаци на алергична реакция, като например обрив, уртикария, подутина по кожата, сърбеж на големи кожни участъци, зачервяване и/или подуване на устните, езика, лицето или дланите, затруднено гълтане или дишане, задух, хрипове, стягане в гърдите, бледа и студена кожа, ускорена сърдечна дейност и/или замаяване, веднага спрете инжектирането и се свържете с Вашия лекар или отделение за спешна помощ.

Може да се наложи Вашият лекар да Ви лекува по спешност за тези реакции. Вашият лекар може също така да извърши кръвно изследване, за да провери дали сте развили инхибитори на фактор IX (неутрализиращи антитела) срещу лекарството, тъй като те може да се развият едновременно с алергични реакции. Ако имате такива инхибитори, е възможно да имате по-висок риск от внезапни и тежки алергични реакции (например анафилактична реакция) при бъдещо лечение с фактор IX.

Поради риска от алергични реакции при продукти, съдържащи фактор IX, първоначалното Ви лечение с Refixia трябва да се проведе в клиника или в присъствието на медицински специалисти, където при нужда могат да бъдат осигурени подходящи медицински грижи в случай на алергични реакции.

Незабавно говорете с Вашия лекар, ако кръвоизливът не спира според очакваното или се налага значително да увеличите нужното Ви количество Refixia, за да спрете кръвоизлив. Вашият лекар ще извърши кръвно изследване, за да провери дали сте развили инхибитори (неутрализиращи антитела) срещу Refixia. Рискът от развитие на инхибитори е най-висок при хора, които не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор IX, обикновено малки деца.

Кръвни съсиреци

Информирайте Вашия лекар, ако някое от следните обстоятелства се отнася за Вас, тъй като съществува повишен риск от кръвни съсиреци при лечението с Refixia:

- наскоро сте претърпели хирургична операция
- страдате от друго сериозно заболяване, например чернодробно, сърдечно заболяване или рак
- имате рискови фактори за сърдечно заболяване, например високо кръвно налягане, затлъстяване или тютюнопушене.

Бъбречно нарушение (нефротичен синдром)

Съществува малък риск от развитие на специфично бъбречно нарушение, наречено нефротичен синдром, след приложение на високи дози фактор IX при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергични реакции.

Усложнения, свързани с катетър

Ако Ви е поставено устройство за централен венозен достъп (УЦВД), може да се развият инфекции или да се образуват кръвни съсиреци на мястото на катетъра.

Други лекарства и Refixia

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Refixia.

Шофиране и работа с машини

Refixia не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Refixia съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. В случай на лечение с повече флакони, трябва да се има предвид общото съдържание на натрий.

3. Как да използвате Refixia

Лечението с Refixia ще бъде започнато от лекар с опит в лечението на пациенти с хемофилия В. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как да използвате Refixia, попитайте Вашия лекар.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Тя ще зависи от теглото Ви и това, за какво се използва лекарството.

Профилактика на кръвоизливи

Обичайната доза Refixia е 40 международни единици (IU) на kg телесно тегло. Прилага се под формата на една инжекция всяка седмица. Въз основа на Вашите нужди, Вашият лекар може да избере друга доза или да промени честотата на инжектиране.

Лечение на кръвоизливи

Обичайната доза Refixia е 40 международни единици (IU) на килограм телесно тегло. В зависимост от местоположението и тежестта на кръвоизлива може да се нуждаете от по-висока доза (80 IU на kg) или допълнителни инжекции. Обсъдете с Вашия лекар дозата и броя инжекции, от които се нуждаете.

Употреба при деца и юноши

Refixia може да се използва при деца и юноши на всякаква възраст. Дозата при деца и юноши също се изчислява според телесно тегло и е същата като за възрастни.

Как се прилага Refixia

Refixia се предлага под формата на прах и разтворител, от които се приготвя разтвор, и се прилага чрез инжектиране във вена. Вижте „Указания за употреба на Refixia“ за повече информация.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Refixia

Ако сте използвали повече от необходимата доза Refixia, свържете се с Вашия лекар.

Ако се налага значително да увеличите необходимото Ви количество Refixia, за да спрете кръвоизлив, незабавно говорете с Вашия лекар. За допълнителна информация вижте точка 2 „Алергични реакции и развитие на инхибитори“.

Ако сте пропуснали да използвате Refixia

Ако сте пропуснали доза, инжектирайте пропуснатата доза веднага щом си спомните. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Ако се колебаете, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Refixia

Ако сте спрели употребата на Refixia, може да не сте защитени от кръвоизлив или настоящото кървене може да не спре. Не спирайте употребата на Refixia, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При това лекарство са възможни алергични реакции.

Ако се проявят внезапни и тежки алергични реакции (например анафилактични реакции), инжектирането трябва да се преустанови незабавно. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или отделение за спешна помощ, ако имате ранни признаци на тежка алергична реакция (анафилактична реакция), като например:

- затруднено гълтане или дишане
- задух или хрипове
- стягане в гърдите
- зачервяване и/или подуване на устните, езика, лицето или дланите
- обрив, уртикария, подутини или сърбеж
- бледа и студена кожа, ускорена сърдечна дейност и/или замайване (ниско кръвно налягане).

При деца, които преди това не са лекувани с лекарства, съдържащи фактор IX, често (до 1 на 10 пациенти) могат да се образуват инхибитори (вижте точка 2). Ако това се случи, лекарството може да спре да действа правилно и Вашето дете може да получи продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

При Refixia са наблюдавани следните нежелани реакции:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции (свръхчувствителност). Може да станат тежки и да бъдат животозастрашаващи (анафилактични реакции)
- сърбеж
- кожни реакции на мястото на инжектиране
- гадене
- чувство на силна умора
- обрив
- при деца, които преди това не са лекувани с лекарства, съдържащи фактор IX: неутрализиращи антитела (инхибитори), анафилактични реакции.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- сърцебиене
- горещи вълни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Refixia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Refixia след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикетите на флакона и на предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Refixia може да се извади от хладилника за максимален период от 1 година и да се съхранява при стайна температура (до 30 °C). Моля, запишете върху картонената опаковка датата на изваждане на Refixia от хладилника и оставяне на стайна температура. Новият срок на годност не трябва да превишава първоначално посочения върху външната картонена опаковка. Ако лекарството не бъде използвано преди новия срок на годност, то трябва да се изхвърли. След съхранение на стайна температура лекарството не трябва да се връща отново в хладилник.

Използвайте инжекцията незабавно след приготвяне на разтвора. Ако не може да бъде използвана незабавно, използвайте я до 24 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 °C - 8 °C, или до 4 часа, ако се съхранява извън хладилник при максимална температура 30 °C.

Прахът във флакона представлява бял до почти бял прах. Не използвайте праха, ако цветът е променен.

Приготвеният разтвор е бистър и безцветен до бледожълт. Не използвайте приготвения разтвор, ако забележите частици в него или промяна в цвета му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Refixia

- Активното вещество е нонаког бета пегол (пегилиран човешки коагулационен фактор IX (рДНК)). Всеки флакон Refixia съдържа номинално 500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU или 3 000 IU нонаког бета пегол, което съответно отговаря на приблизително 125 IU/ml, 250 IU/ml, 500 IU/ml или 750 IU/ml след разтваряне с разтворителя, съдържащ хистидин.
- Другите съставки в праха са натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид и хлороводородна киселина. Вижте точка 2 „Refixia съдържа натрий“.
- Съставките в стерилизиращия разтворител са хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.

Как изглежда Refixia и какво съдържа опаковката

- Refixia се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор (500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU или 3 000 IU прах във флакон и 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, лост за бутало и адаптор за флакон в опаковка по 1 комплект).
- Прахът е бял до почти бял, а разтворителят е бистър и безцветен.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба на Refixia

Преди употреба на Refixia прочетете внимателно настоящите указания.

Refixia се предлага като прах. Преди инжектиране трябва да се приготви разтвор с разтворителя, предоставен в спринцовката. Разтворителят е разтвор на хистидин. Приготвеният разтвор трябва да се инжектира във вена (интравенозно инжектиране). Принадлежностите в тази опаковка са предназначени за разтваряне и инжектиране на Refixia.

Ще Ви трябва също набор за инфузия (катетър и игла тип „бътерфлай“), стерилни тампони със спирт, марли и лейкопласт. Тези неща не са включени в опаковката Refixia.

Не използвайте принадлежностите без подходящо обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.

Винаги измивайте ръцете си и осигурявайте чиста заобикаляща среда.

Когато приготвяте и инжектирате лекарство директно във вена, е важно да **използвате чиста и стерилна (асептична) техника**. Неправилната техника може да внесе микроби, които могат да инфектират кръвта.

Не отваряйте принадлежностите, докато не сте готови да ги използвате.

Не използвайте принадлежностите, ако са изпускани или повредени. Вместо това използвайте нова опаковка.

Не използвайте принадлежностите, ако са с изтекъл срок на годност. Вместо това използвайте нова опаковка. Датата на изтичане на срока на годност е отбелязана върху картонената опаковка, флакона, адаптора за флакона и предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте принадлежностите, ако подозирате, че са замърсени. Вместо това използвайте нова опаковка.

Не изхвърляйте нищо, докато не инжектирате приготвения разтвор.

Принадлежностите са само за еднократна употреба.

Съдържание

Опаковката съдържа:

- 1 флакон с прах Refixia
- 1 адаптор за флакона
- 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
- 1 лост за бутало (разположен под спринцовката)

Общ преглед

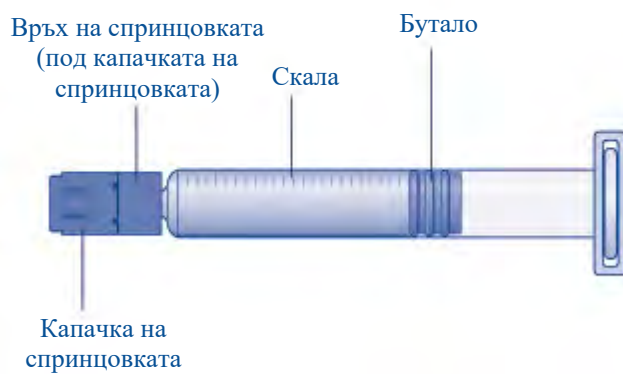
Флакон с прах Refixia



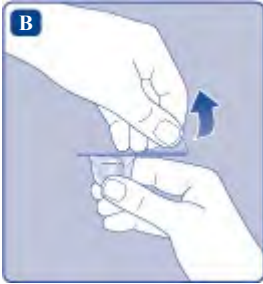
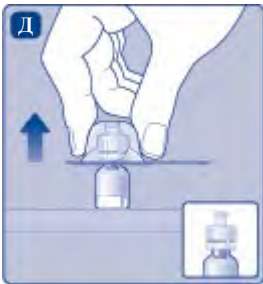
Адаптор за флакона



Предварително напълнена спринцовка с разтворител



Лост за бутало Нарез  Широк горен край	
1. Пригответе флакона и спринцовката - Вземете необходимия брой опаковки Refixia. - Проверете срока на годност. - Проверете името, концентрацията и цвета на опаковката, за да сте сигурни, че съдържа правилния продукт. - Измийте ръцете си и ги изсушете добре с чиста кърпа или на въздух. - Извадете флакона, адаптора за флакона и предварително напълнената спринцовка от кутията. Оставете лоста за буталото в кутията, без да го докосвате. - Затоплете флакона и предварително напълнената спринцовка до стайна температура. Можете да го направите, като ги задържите в ръцете си, докато се затоплят, колкото ръцете Ви. Не използвайте никакъв друг начин за затопляне на флакона и предварително напълнената спринцовка.	А 
Отстранете пластмасовата капачка от флакона. Ако пластмасовата капачка е разхлабена или липсва, не използвайте флакона. Почистете гумената запушалка с напоен със спирт стерилен тампон и я оставете да изсъхне на въздух за няколко секунди преди употреба, за да осигурите максималната възможна стерилност.	Б 

• Не докосвайте гумената запушалка с пръсти, тъй като това може да пренесе микроби.	
2. Прикрепете адаптора за флакона • Отстранете защитния етикет от адаптора за флакона. Не използвайте адаптора за флакона, ако защитният етикет не е напълно запечатан или е скъсан. Не изваждайте с пръсти адаптора за флакона от защитната капачка. Ако докоснете острието на адаптора за флакона, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби.	
• Поставете флакона на равна и твърда повърхност. • Обърнете защитната капачка и прикрепете адаптора за флакона към флакона. Веднъж закрепен, не отстранявайте адаптора за флакона от флакона.	
• Леко притиснете защитната капачка с палеца и показалеца си, както е показано. Отстранете защитната капачка от адаптора за флакона. Не отстранявайте адаптора за флакона от флакона, когато премахвате защитната капачка.	
3. Прикрепете лоста за буталото към спринцовката • Хванете лоста за буталото за широкия горен край и го извадете от кутията. Не докосвайте страните или нареза на лоста за буталото. Ако докоснете страните или нареза, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби. • Веднага свържете лоста за буталото със спринцовката чрез завиване по часовниковата стрелка към буталото в предварително напълнената спринцовка, докато усетите съпротивление.	

• Отстранете капачката на спринцовката от предварително напълнената спринцовка, като я огънете надолу, докато перфорацията се скъса. • Не докосвайте върха на спринцовката под капачката на спринцовката. Ако докоснете върха на спринцовката, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби. Ако капачката на спринцовката е разхлабена или липсва, не използвайте предварително напълнената спринцовка.	
• Завийте здраво предварително напълнената спринцовка върху адаптора за флакона, докато усетите съпротивление.	
4. Разтворете праха с разтворителя • Задръжте предварително напълнената спринцовка леко наклонена, с флакона, насочен надолу. • Натиснете лоста за буталото, за да инжектирате целия разтворител във флакона.	
• Задръжте лоста за буталото натиснат докрай и завъртете флакона внимателно, докато целия прах се разтвори. • Не разклащайте флакона, тъй като това ще причини разпенване. • Проверете приготвения разтвор. Трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт без видими частици. Не го използвайте, ако забележите частици или промяна в цвета. Вместо това използвайте нова опаковка.	
Препоръчва се Refixia да се използва непосредствено след разтваряне. Това е така, защото, ако се остави да престои, лекарството може вече да не е стерилно и да причини инфекции. Ако не можете да използвате приготвения разтвор Refixia веднага, той трябва да се използва в рамките на 4 часа, ако се съхранява при стайна температура (до 30 °C) и в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте разтвореният продукт	

във флакона.

Не замразявайте приготвения разтвор Refixia и не го съхранявайте в спринцовки.

Съхранявайте приготвения разтвор Refixia далеч от директна слънчева светлина.



Ако дозата Ви изисква повече от един флакон, повторете стъпки **A** до **K** с допълнителни флакони, адаптори за флакони и предварително напълнени спринцовки, докато достигнете необходимата доза.

- **Задръжте лоста за буталото натиснат докрай.**

- **Обърнете спринцовката с флакона обратно.**

- **Спрете да натискате лоста за буталото и го оставете да се върне обратно сам,** докато приготвеният разтвор изпълва спринцовката.

- **Издърпайте лоста за буталото леко надолу,** за да изтеглите приготвения разтвор в спринцовката.

- **В случай че Ви е необходима само част от целия флакон, използвайте скалата на спринцовката, за да видите какво количество от приготвения разтвор сте изтеглили, както Ви е обяснено от Вашия лекар или медицинска сестра.**

Ако в някакъв момент има твърде много въздух в спринцовката, инжектирайте въздуха обратно във флакона.

- Докато държите флакона на обратно, **почукайте леко спринцовката,** за да позволите на въздушните мехурчета да се издигнат нагоре.

- **Натиснете бавно лоста за буталото,** докато всички въздушни мехурчета изчезнат.



- **Развийте адаптора за флакона от флакона.**

- **Не докосвайте върха на спринцовката.** Ако докоснете върха на спринцовката, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби.



5. Инжектирайте приготвения разтвор

Refixia вече е готов за инжектиране във вената Ви.

- Инжектирайте приготвения разтвор, както Ви е обяснил Вашият лекар или медицинска сестра.
- Инжектирайте бавно за 1 до 3 минути.
- Не смесвайте Refixia с никакви други интравенозни инфузии или лекарства.

Инжектиране на Refixia чрез безиглени конектори за интравенозни (i.v.) катетри

Внимание: Предварително напълнената спринцовка е направена от стъкло и е предвидено да бъде съвместима със стандартни луер-лок накрайници. Някои безиглени конектори с вътрешен шип са несъвместими с предварително напълнената спринцовка. Тази несъвместимост може да попречи на прилагането на лекарството и/или да доведе до повреда на безигления конектор.

Инжектиране на разтвора чрез устройство за централен венозен достъп (УЦВД), като централен венозен катетър или подкожен порт:

- Използвайте чиста и стерилна (асептична) техника. Следвайте инструкциите за правилна употреба на конектора и УЦВД след консултация с Вашия лекар или медицинска сестра.
- За инжектиране в УЦВД може да се наложи употребата на стерилна пластмасова спринцовка от 10 ml за изтегляне на приготвения разтвор. Това трябва да се направи веднага след стъпка К.
- Ако УЦВД трябва да се промие преди или след инжектирането на Refixia, използвайте натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор.

Изхвърляне

- След инжектиране внимателно **изхвърлете** целия неизползван разтвор Refixia, спринцовката с набора за инфузия, флакона с адаптора за флакона и другите отпадъчни материали според указанията на Вашия фармацевт.

Не го изхвърляйте с обикновените домашни отпадъци.



Не разглобявайте принадлежностите преди изхвърляне.

Не използвайте принадлежностите повторно.