

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Refixia 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Refixia 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Refixia 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Refixia 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική τιμή 500 IU nonacog beta pegol*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml Refixia περιέχει περίπου 125 IU nonacog beta pegol.

Refixia 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική τιμή 1000 IU nonacog beta pegol*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml Refixia περιέχει περίπου 250 IU nonacog beta pegol.

Refixia 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική τιμή 2000 IU nonacog beta pegol*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml Refixia περιέχει περίπου 500 IU nonacog beta pegol.

*ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος παράγοντας IX, που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυσασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (CHO), συζευγμένος με ομοιοπολικό δεσμό με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) 40 kDa.

Η δραστηριότητα (Διεθνείς Μονάδες) καθορίζεται με χρήση της δοκιμασίας πήξης ενός σταδίου της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστηριότητα του Refixia είναι περίπου 152 IU/mg πρωτεΐνης.

Το Refixia είναι ένας κεκαθαρμένος ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος παράγοντας IX (rFIX) με μια πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) 40 kDa εκλεκτικά προσδεδεμένη σε ειδικές N-συνδεδεμένες γλυκάνες στο πεπτίδιο ενεργοποίησης rFIX. Κατά την ενεργοποίηση του Refixia, το πεπτίδιο ενεργοποίησης συμπεριλαμβανομένου του τμήματος πολυαιθυλενογλυκόλης 40 kDa αποκόπτεται και αποχωρίζεται από το μητρικό μόριο ενεργοποιημένου παράγοντα IX. Η πρωταρχική αλληλουχία αμινοξέων του rFIX στο Refixia είναι πανομοιότυπη με το αλληλόμορφο Ala148 του προερχόμενου από ανθρώπινο πλάσμα παράγοντα IX. Δε χρησιμοποιούνται πρόσθετες ουσίες ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στην κυτταρική καλλιέργεια, την κάθαρση, τη σύζευξη ή τη μορφοποίηση του Refixia.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

Ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

pH: 6,4.

Ωσμωμοριακότητα: 272 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς 12 ετών και άνω με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα ΙΧ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού που έχει εμπειρία στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Refixia σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Παρακολούθηση θεραπείας

Δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση ρουτίνας των επιπέδων δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ για σκοπούς προσαρμογής της δόσης. Στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής δεν πραγματοποιήθηκε προσαρμογή της δόσης. Παρατηρήθηκαν κατώτερα επίπεδα παράγοντα ΙΧ μέσης σταθερής κατάστασης μεγαλύτερα από 15% για όλες τις ηλικιακές ομάδες, βλ. παράγραφο 5.2 για λεπτομέρειες.

Λόγω της παρεμβολής της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) στη δοκιμασία πήξης ενός σταδίου με διάφορα αντιδραστήρια aPTT, συνιστάται η χρήση ανάλυσης με χρωμογόνο (π.χ. Rox Factor ΙΧ ή Biorphen), όταν απαιτείται παρακολούθηση. Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη η ανάλυση με χρωμογόνο, συνιστάται η χρήση μιας δοκιμασίας πήξης ενός σταδίου με ένα αντιδραστήριο aPTT (π.χ. Serphascreen), εγκεκριμένο για χρήση με το Refixia. Για τα προϊόντα τροποποιημένου παράγοντα μακράς δράσης είναι γνωστό ότι τα αποτελέσματα της δοκιμασίας πήξης ενός σταδίου εξαρτώνται σε εξαιρετικά μεγάλο βαθμό από το αντιδραστήριο aPTT και το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται. Στην περίπτωση του Refixia, ορισμένα αντιδραστήρια θα προκαλέσουν υποεκτίμηση (30–50%), ενώ τα περισσότερα αντιδραστήρια που περιέχουν διοξείδιο του πυριτίου θα προκαλέσουν σημαντική υπερεκτίμηση της δραστηριότητας του παράγοντα πήξης ΙΧ (μεγαλύτερη από 400%). Κατά συνέπεια, τα αντιδραστήρια με βάση το διοξείδιο του πυριτίου θα πρέπει να αποφεύγονται. Στις περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμη η ανάλυση με χρωμογόνο ή κάποια εγκεκριμένη δοκιμασία πήξης ενός σταδίου σε τοπικό επίπεδο, συνιστάται η χρήση εργαστηρίου αναφοράς.

Δοσολογία

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων του παράγοντα ΙΧ εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του Π.Ο.Υ. για τα προϊόντα παράγοντα ΙΧ. Η δραστηριότητα του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σύγκριση με το ανθρώπινο πλάσμα φυσιολογικού επιπέδου) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (σε σύγκριση με ένα Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Προφύλαξη

40 IU/kg σωματικού βάρους μία φορά εβδομαδιαίως.

Η προσαρμογή των δόσεων και των διαστημάτων χορήγησης ενδέχεται να εξετάζεται με βάση τα επίπεδα παράγοντα ΙΧ που επιτυγχάνονται και την αιμορραγική διάθεση του ατόμου. Τα κατώτερα επίπεδα που επιτυγχάνονται με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα 40 IU/kg συνοψίζονται στην παράγραφο 5.2.

Για τους ασθενείς υπό προφυλακτική αγωγή που ξεχνούν μία δόση συνιστάται να πάρουν τη δόση τους μόλις το συνειδητοποιήσουν και ύστερα να συνεχίσουν το σύνηθες πρόγραμμα χορήγησης της μίας φορές εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση διπλής δόσης.

Θεραπεία κατ'επίκληση

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από το σημείο και τη βαρύτητα της αιμορραγίας, βλ. Πίνακα 1 για κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας στα αιμορραγικά επεισόδια.

Πίνακας 1 Αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων με το Refixia

Βαθμός αιμορραγίας	Συνιστώμενη δόση IU/kg του Refixia	Δοσολογικές συστάσεις
Αρχικό στάδιο αιμάθρου, αιμορραγία σε μύες ή αιμορραγία από του στόματος. Πιο εκτεταμένο αίμαθρο, αιμορραγία σε μύες ή αιμάτωμα.	40	Συνιστάται εφάπαξ δόση.
Βαριές ή απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες.	80	Μπορούν να χορηγηθούν επιπρόσθετες δόσεις 40 IU/kg.

Χειρουργική επέμβαση

Το επίπεδο δόσης και τα διαστήματα χορήγησης δόσης για τη χειρουργική επέμβαση εξαρτώνται από τη διαδικασία και την τοπική πρακτική. Γενικές συστάσεις παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Θεραπεία με το Refixia σε χειρουργική επέμβαση

Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Συνιστώμενη δόση IU/kg σωματικού βάρους	Δοσολογικές συστάσεις
Ελάσσων χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιών.	40	Μπορούν να χορηγηθούν επιπρόσθετες δόσεις, εάν χρειάζεται.
Μείζων χειρουργική επέμβαση.	80	Προεγχειρητική δόση.
	40	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δύο επαναλαμβανόμενων δόσεων 40 IU/kg (σε διαστήματα 1–3 ημερών) εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη χειρουργική επέμβαση. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του Refixia, η συχνότητα χορήγησης δόσης κατά τη

		μετεγχειρητική περίοδο μπορεί να επεκταθεί σε μία φορά εβδομαδιαίως έπειτα από την πρώτη εβδομάδα, μέχρι τη διακοπή της αιμορραγίας και την επίτευξη επούλωσης.
--	--	---

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι συστάσεις σχετικά με τη δόση για τους εφήβους (12–18 ετών) είναι ίδιες με αυτές για τους ενήλικες: 40 IU/kg σωματικού βάρους. Η μακροχρόνια ασφάλεια του Refixia σε παιδιά κάτω των 12 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Refixia χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση bolus για διάστημα μερικών λεπτών μετά την ανασύσταση της κόνεως για ενέσιμο διάλυμα με τον διαλύτη ιστιδίνη. Ο ρυθμός της χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το επίπεδο άνεσης του ασθενούς, με μέγιστο ρυθμό ένεσης τα 4 ml/min.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Σε περίπτωση αυτοχορήγησης ή χορήγησης από φροντιστή, απαιτείται κατάλληλη εκπαίδευση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή αλλεργική αντίδραση στην πρωτεΐνη κρικητού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Με τη λήψη του Refixia είναι πιθανή η εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών κρικητού. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόψουν τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος αμέσως και να επικοινωνήσουν με τον ιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των εξανθημάτων, της γενικευμένης κνίδωσης, του συσφικτικού αισθήματος στον θώρακα, του συριγμού, της υπότασης και της αναφυλαξίας.

Σε περίπτωση καταπληξίας, θα πρέπει να χορηγείται η τυπική ιατρική θεραπεία για την καταπληξία.

Αναστολείς

Μετά από επαναλαμβανόμενη θεραπεία με προϊόντα ανθρώπινου παράγοντα πήξης IX (rDNA), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη αντισωμάτων εξουδετέρωσης (αναστολέων), που θα πρέπει να προσδιορίζονται ποσοτικά σε μονάδες Bethesda (BU) με τη χρήση κατάλληλων βιολογικών αναλύσεων.

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, οι οποίες υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αναστολέα του παράγοντα IX και αλλεργικών αντιδράσεων. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις θα πρέπει να αξιολογούνται για τυχόν παρουσία αναστολέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν αναστολείς του παράγοντα IX μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας σε επακόλουθη πρόκληση με παράγοντα IX.

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων με τα προϊόντα παράγοντα IX, οι αρχικές χορηγήσεις παράγοντα IX θα πρέπει, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, να γίνουν υπό ιατρική επίβλεψη σε χώρο όπου μπορεί να παρασχεθεί κατάλληλη ιατρική φροντίδα για την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων.

Σε περίπτωση επιπέδων υπολειπόμενης δραστηριότητας του παράγοντα IX, υπάρχει κίνδυνος παρεμβολής κατά την εκτέλεση της τροποποιημένης κατά Nijmegen δοκιμασίας Bethesda για τον έλεγχο για αναστολείς. Επομένως, συνιστάται ένα στάδιο προθέρμανσης ή έκπλυση, προκειμένου να διασφαλιστεί η ανίχνευση χαμηλού τίτλου αναστολέων.

Θρομβοεμβολή

Λόγω του πιθανού κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών, θα πρέπει να εφαρμόζεται κλινική παρακολούθηση μέσω κατάλληλων βιολογικών αναλύσεων ώστε να εντοπίζονται τα πρώιμα σημεία θρομβωτικής διαταραχής της πήκτικότητας και διαταραχής της πήκτικότητας εκ καταναλώσεως, όταν το προϊόν αυτό χορηγείται σε ασθενείς με ηπατοπάθεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση, σε νεογνά ή σε ασθενείς με κίνδυνο εκδήλωσης θρομβωτικών επεισοδίων ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Σε καθεμία από τις περιπτώσεις αυτές, το όφελος από τη θεραπεία με Refixia θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Σε ασθενείς με ήδη υπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντα IX μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Επιπλοκές που σχετίζονται με τον καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος των επιπλοκών που σχετίζονται με τη συσκευή CVAD, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών λοιμώξεων, της βακτηριαιμίας και της θρόμβωσης στη θέση του καθετήρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Refixia δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά (κάτω των 12 ετών). Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που παρατίθενται αφορούν τόσο τους ενήλικες όσο και τους εφήβους (12–18 ετών).

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή πρακτικά στερείται νατρίου.

Αρχείο καταγραφής χρήσης

Κάθε φορά που χορηγείται το Refixia σε κάποιον ασθενή, συνιστάται ιδιαίτερα να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να είναι δυνατός ο συσχετισμός μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις των προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης IX (rDNA) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη χρήση παράγοντα IX. Λόγω της σπάνιας περίπτωσης εμφάνισης της αιμορροφιλίας B στις γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα IX κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, ο παράγοντας IX θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνον εάν ενδείκνυται σαφώς.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Refixia δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες ενδέχεται να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και αίσθημα νυγμών στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, εξανθήματα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, συσφικτικό αίσθημα στον θώρακα, αιμωδία, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί σπάνια με τη χρήση προϊόντων ανασυνδυασμένου παράγοντα IX και σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας). Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία και έχουν εκδηλωθεί σε στενή χρονική συσχέτιση με την ανάπτυξη αναστολέων παράγοντα IX (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο μετά από επανειλημμένες προσπάθειες επαγωγής ανοσοανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β, με αναστολείς παράγοντα IX και με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

Πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντισωμάτων κατά των πρωτεϊνών κρικητού με σχετικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς με αιμορροφιλία Β ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα εξουδετέρωσης (αναστολείς) εναντίον του παράγοντα IX. Εάν εμφανιστούν αυτοί οι αναστολείς, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται επικοινωνία με κάποιο κέντρο που εξειδικεύεται σε θέματα αιμορροφιλίας.

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση προϊόντων παράγοντα IX. Ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος με τα παρασκευάσματα χαμηλής καθαρότητας. Η χρήση προϊόντων παράγοντα IX χαμηλής καθαρότητας έχει συνδεθεί με περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Η χρήση προϊόντων παράγοντα IX υψηλής καθαρότητας όπως του Refixia σπανίως συνδέεται με τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί είναι σύμφωνος με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενης ορολογίας).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Συνολικά, 115 άνδρες ασθενείς με μέτρια ή βαριά αιμορροφιλία Β που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία έχουν εκτεθεί στο Refixia για συνολικά 170 ανθρωποέτη ασθενών στις κλινικές δοκιμές που έχουν ολοκληρωθεί.

Πίνακας 3 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία Αναφυλαξία Αναστολείς	Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Συχνές

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός*	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Έξαψη Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης**	Συχνές Όχι συχνές Συχνές

*Ο όρος κνησμός συμπεριλαμβάνει τους όρους κνησμός και κνησμός του ωτός

**Στις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης περιλαμβάνεται ο πόνος στο σημείο της ένεσης, ο πόνος στο σημείο της έγχυσης, το οίδημα στο σημείο της ένεσης, το ερύθημα στο σημείο της ένεσης και το εξάνθημα στο σημείο της ένεσης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μια εν εξελίξει κλινική δοκιμή σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, εκδηλώθηκε αναφυλαξία σε στενή χρονική συσχέτιση με την ανάπτυξη αναστολέων παράγοντα ΙΧ έπειτα από θεραπεία με Refixia. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με την επίπτωση αναστολέων σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Refixia ενδείκνυται για ασθενείς 12 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο προφίλ ασφαλείας του Refixia μεταξύ των εφήβων (12–18 ετών) και των ενήλικων ασθενών που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 169 IU/kg σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα σχετιζόμενα με υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαμορραγικά, παράγοντας πήξης αίματος ΙΧ, κωδικός ATC: B02BD04.

Μηχανισμός δράσης

Το Refixia είναι ένας κεκαθαρισμένος ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας ΙΧ (rFIX) με μια πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) 40 kDa προσδεσμένη στην πρωτεΐνη. Το μέσο μοριακό βάρος του Refixia είναι περίπου 98 kDa και το μοριακό βάρος μόνο του πρωτεϊνικού τμήματος είναι 56 kDa. Κατά την ενεργοποίηση του Refixia, το πεπτίδιο ενεργοποίησης, συμπεριλαμβανομένου του τμήματος πολυαιθυλενογλυκόλης 40 kDa, αποκόπτεται και αποχωρίζεται από το μητρικό μόριο ενεργοποιημένου παράγοντα ΙΧ.

Ο παράγοντας ΙΧ είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας. Είναι ένας εξαρτώμενος από τη βιταμίνη Κ παράγοντας πήξης και συντίθεται στο ήπαρ. Ο παράγοντας ΙΧ ενεργοποιείται από τον παράγοντα ΧIa και από το σύμπλεγμα παράγοντα VII/ιστικού παράγοντα. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΧ, σε συνδυασμό με ενεργοποιημένο παράγοντα VIII, ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Στη συνέχεια, η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ιώδες και σχηματίζεται θρόμβος. Η αιμορροφιλία Β είναι μια φυλοσύνδετη

κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος που οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα του παράγοντα ΙΧ και προκαλεί υπερβολική αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε ως αποτέλεσμα ακούσιου ή χειρουργικού τραυματισμού. Με τη θεραπεία υποκατάστασης, τα επίπεδα του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα αυξάνονται, επιτρέποντας έτσι την προσωρινή αποκατάσταση της ανεπάρκειας του παράγοντα και την αποκατάσταση των αιμορραγικών διαθέσεων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Το ολοκληρωμένο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών περιελάμβανε μία μελέτη φάσης 1 και τέσσερις πολυκεντρικές, μη ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3.

Προφύλαξη

Πενήντα τέσσερις ασθενείς από όλες τις ηλικιακές ομάδες έλαβαν θεραπεία με εβδομαδιαία προφυλακτική δόση 40 IU/kg, από τους οποίους 23 (43%) ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια.

Κύρια κλινική δοκιμή

Η κύρια κλινική δοκιμή περιελάμβανε 74 έφηβους (13–17 ετών) και ενήλικες (18–65 ετών) ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Η δοκιμή περιελάμβανε ένα σκέλος ανοικτής θεραπείας κατ' επίκληση για περίπου 28 εβδομάδες και δύο σκέλη προφυλακτικής αγωγής με απλή τυφλή τυχαιοποίηση είτε σε 10 IU/kg είτε σε 40 IU/kg μία φορά εβδομαδιαίως για περίπου 52 εβδομάδες. Κατά τη σύγκριση των θεραπειών 10 IU/kg και 40 IU/kg, το ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών για τους ασθενείς στο σκέλος 40 IU/kg διαπιστώθηκε ότι είναι 49% χαμηλότερο από το ποσοστό αιμορραγιών (95% CI: 5%, 73%) για τους ασθενείς στο σκέλος 10 IU/kg ($p < 0,05$).

Το διάμεσο (IQR) συνολικό ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών (ABR) σε ασθενείς (ηλικίας 13–65 ετών) που έλαβαν θεραπεία με προφυλακτική δόση 40 IU/kg μία φορά εβδομαδιαίως ήταν 1,04 (0,00, 4,01) ενώ το ABR για τις αιμορραγίες από τραύμα ήταν 0,00 (0,00, 2,05), το ABR για τις αρθρικές αιμορραγίες ήταν 0,97 (0,00, 2,07) και το ABR για τις αυτόματες αιμορραγίες ήταν 0,00 (0,00, 0,99). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ABR δεν είναι συγκρίσιμο μεταξύ διαφορετικών συμπτωμάτων παράγοντα και μεταξύ διαφορετικών κλινικών μελετών.

Σε αυτήν την κύρια κλινική δοκιμή σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς, προέκυψαν 70 επεισόδια αιμορραγιών παρά τη λήψη αγωγής σε 16 από τους 29 ασθενείς του σκέλους προφύλαξης 40 IU/kg. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών που εμφανίστηκαν παρά τη λήψη αγωγής ήταν 97,1% (67 από 69 αξιολογηθείσες αιμορραγίες). Συνολικά, 69 (98,6%) από τα 70 επεισόδια αιμορραγίας αντιμετωπίστηκαν με μία ένεση. Τα επεισόδια αιμορραγίας αντιμετωπίστηκαν με Refixia σε δόση 40 IU/kg στην περίπτωση των ήπιων έως μέτριας βαρύτητας αιμορραγιών.

Μεταξύ των 29 ενήλικων και εφήβων ασθενών που έλαβαν θεραπεία, 13 ασθενείς με 20 αρθρώσεις-στόχους υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ένα έτος, με εβδομαδιαία προφυλακτική δόση 40 IU/kg. Δεκαοκτώ από αυτές τις 20 αρθρώσεις (90%) δε θεωρούνταν πλέον αρθρώσεις-στόχοι στο τέλος της κλινικής δοκιμής.

Θεραπεία κατ' επίκληση

Στην κύρια κλινική δοκιμή υπήρχε ένα μη τυχαιοποιημένο σκέλος όπου 15 ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα κατ' επίκληση με 40 IU/kg για ήπιες ή μέτριας βαρύτητας αιμορραγίες και 80 IU/kg για βαριές αιμορραγίες. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (ορίζεται ως άριστη ή καλή αντιμετώπιση) για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών ήταν 95%, ενώ το 98% των αιμορραγιών αντιμετωπίστηκαν με μία ή δύο ενέσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Refixia δεν ενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Διεξήχθη μια δοκιμή που περιελάμβανε 25 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (ηλικίες 0–12 έτη), οι οποίοι έλαβαν μία προφυλακτική δόση 40 IU/kg μία φορά εβδομαδιαίως.

Στα παιδιά ηλικίας 0–12 ετών, το διάμεσο (IQR) ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών ήταν 1,0 (0,00, 2,06) και το ποσοστό αυτόματων αιμορραγιών ήταν 0,00 (0,00, 0,00).

Αναφορικά με την αντιμετώπιση των αιμορραγιών στους παιδιατρικούς ασθενείς, το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (ορίζεται ως άριστη ή καλή αντιμετώπιση) ήταν 93% (39 από τις 42 αιμορραγίες), όπου 36 (86%) από τις αιμορραγίες υποχώρησαν με 1 ένεση και 5 (12%) από τις αιμορραγίες υποχώρησαν με 2 ενέσεις Refixia.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την ολοκλήρωση της μελέτης με το Refixia σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Συνολική αιμοστατική αποτελεσματικότητα

Τα αιμορραγικά επεισόδια αντιμετωπίστηκαν με Refixia σε δόση 40 IU/kg για τις ήπιες έως μέτριας βαρύτητας αιμορραγίες ή 80 IU/kg για τις βαριές αιμορραγίες, όπου μία αιμορραγία αξιολογήθηκε ως βαριά. Πραγματοποιήθηκε μια συνολική αξιολόγηση της αιμοστατικής αποτελεσματικότητας από τον ασθενή ή τον φροντιστή (για την κατ' οίκον θεραπεία) ή από τον ερευνητή του κέντρου (για τη θεραπεία υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας, με τη χρήση μιας 4βαθμης κλίμακας αξιολόγησης ως άριστη, καλή, μέτρια ή ανεπαρκής. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (ορίζεται ως άριστη ή καλή αντιμετώπιση) για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών ήταν 93% (551 από 591). Από τις 597 αντιμετωπισθείσες αιμορραγίες που παρατηρήθηκαν σε 79 (75%) από τους 105 ασθενείς, οι 521 (87%) από τις αιμορραγίες υποχώρησαν με 1 ένεση και οι 60 (10%) από τις αιμορραγίες υποχώρησαν με 2 ενέσεις Refixia.

Το ποσοστό επιτυχίας και η απαιτούμενη δόση για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ανεξάρτητα από το σημείο της αιμορραγίας. Το ποσοστό επιτυχίας για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν επίσης ανεξάρτητο από το εάν η αιμορραγία ήταν τραυματικής ή αυτόματης φύσης.

Χειρουργική επέμβαση

Τρεις κλινικές δοκιμές, από τις οποίες η μία δοκιμή αφορούσε αποκλειστικά χειρουργικές επεμβάσεις, περιελάμβαναν συνολικά 15 μείζονες και 26 ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις (ασθενείς ηλικίας 13 έως 56 ετών). Η αιμοστατική δράση του Refixia κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης επιβεβαιώθηκε με ποσοστό επιτυχίας 100% στις 15 μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις των κλινικών δοκιμών. Όλες οι αξιολογηθείσες ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν με επιτυχία.

Σε μια αποκλειστική μελέτη χειρουργικών επεμβάσεων, η ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε 13 μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε 13 ενήλικες και έφηβους ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία. Οι επεμβάσεις περιελάμβαναν 9 ορθοπεδικές επεμβάσεις, 1 γαστρεντερική επέμβαση και 3 χειρουργικές επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα. Οι ασθενείς έλαβαν 1 προεγχειρητική ένεση 80 IU/kg την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικά έλαβαν ενέσεις 40 IU/kg. Μια προεγχειρητική δόση 80 IU/kg Refixia ήταν αποτελεσματική και κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε επιπρόσθετες δόσεις την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Κατά τις Ημέρες 1 έως 6 και τις Ημέρες 7 έως 13 της μετεγχειρητικής περιόδου, ο διάμεσος αριθμός επιπρόσθετων δόσεων 40 IU/kg που χορηγήθηκαν ήταν 2,0 και 1,5, αντίστοιχα. Η μέση συνολική κατανάλωση Refixia κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση ήταν 241 IU/kg (εύρος: 81–460 IU/kg).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Refixia έχει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής συγκριτικά με τον μη τροποποιημένο παράγοντα IX. Όλες οι μελέτες φαρμακοκινητικής με το Refixia πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με

αιμορροφιλία Β (παράγοντας IX $\leq 2\%$) που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν. Η ανάλυση των δειγμάτων πλάσματος πραγματοποιήθηκε με χρήση της ανάλυσης πήξης ενός σταδίου.

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής σταθερής κατάστασης για εφήβους και ενήλικες παρατίθενται στον Πίνακα 4

Πίνακας 4 Παράμετροι φαρμακοκινητικής σταθερής κατάστασης του Refixia (40 IU/kg) σε εφήβους και ενήλικες [γεωμετρικός μέσος (CV%)]

Παράμετρος PK	13–17 έτη N=3	≥18 έτη N=6
Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) (ώρες)	103 (14)	115 (10)
Αυξητική ανάκτηση (IR) (IU/ml ανά IU/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) _{0-168h} (IU*ώρες/ml)	91 (22)	93 (15)
Κάθαρση (CL) (ml/ώρα/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Μέσος χρόνος παραμονής (MRT) (ώρες)	144 (15)	158 (10)
Όγκος κατανομής (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Δραστικότητα παράγοντα IX 168 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Κάθαρση = κάθαρση προσαρμοσμένη σύμφωνα με το σωματικό βάρος, Αυξητική ανάκτηση = αυξητική ανάκτηση 30 λεπτά μετά τη χορήγηση δόσης, Όγκος κατανομής = όγκος κατανομής προσαρμοσμένος σύμφωνα με το σωματικό βάρος σε σταθερή κατάσταση. CV = συντελεστής μεταβλητότητας.

Όλοι οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση σταθερής κατάστασης παρουσίαζαν επίπεδα δραστικότητας παράγοντα IX μεγαλύτερα από 0,24 IU/ml σε 168 ώρες μετά τη χορήγηση, με εβδομαδιαία δόση 40 IU/kg.

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης του Refixia παρατίθενται ανά ηλικία στον Πίνακα 5. Η χρήση του Refixia δεν ενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Πίνακας 5 Παράμετροι φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης του Refixia (40 IU/kg) ανά ηλικία [γεωμετρικός μέσος (CV%)]

Παράμετρος PK	0–6 έτη N=12	7–12 έτη N=13	13–17 έτη N=3	≥18 έτη N=6
Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) (ώρες)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Αυξητική ανάκτηση (IR) (IU/ml ανά IU/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) _{inf} (IU*ώρες/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Κάθαρση (CL) (ml/ώρα/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Μέσος χρόνος παραμονής (MRT) (ώρες)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Όγκος κατανομής (Vss) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)

Παράμετρος PK	0–6 έτη N=12	7–12 έτη N=13	13–17 έτη N=3	≥18 έτη N=6
Δραστικότητα παράγοντα IX 168 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Κάθαρση = κάθαρση προσαρμοσμένη σύμφωνα με το σωματικό βάρος, Αυξητική ανάκτηση = αυξητική ανάκτηση 30 λεπτά μετά τη χορήγηση δόσης, Όγκος κατανομής = όγκος κατανομής προσαρμοσμένος σύμφωνα με το σωματικό βάρος σε σταθερή κατάσταση. CV = συντελεστής μεταβλητότητας.

Όπως αναμενόταν, η προσαρμοσμένη σύμφωνα με το σωματικό βάρος κάθαρση σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς ήταν υψηλότερη συγκριτικά με τους ενήλικες. Δεν ήταν απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους παιδιατρικούς ή τους έφηβους ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Τα μέσα κατώτερα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, βάσει όλων των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν πριν από τη χορήγηση της δόσης κάθε 8 εβδομάδες σε σταθερή κατάσταση για όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με δόση 40 IU/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Η χρήση του Refixia δεν ενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Πίνακας 6 Μέσα κατώτερα επίπεδα* του Refixia (40 IU/kg) σε σταθερή κατάσταση

	0–6 έτη N=12	7–12 έτη N=13	13–17 έτη N=9	18–65 έτη N=20
Εκτιμώμενα μέσα κατώτερα επίπεδα παράγοντα 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)

* Κατώτερα επίπεδα παράγοντα IX = δραστικότητα παράγοντα IX, όπως μετράται πριν από την επόμενη εβδομαδιαία δόση (5 έως 10 ημέρες μετά τη χορήγηση δόσης) σε σταθερή κατάσταση.

Η φαρμακοκινητική διερευνήθηκε σε 16 ενήλικες και έφηβους ασθενείς, από τους οποίους οι 6 είχαν φυσιολογικό βάρος (BMI 18,5–24,9 kg/m²) και οι 10 ήταν υπέρβαροι (BMI 25–29,9 kg/m²). Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές στα προφίλ φαρμακοκινητικής μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό βάρος και υπέρβαρων ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους, παρατηρήθηκε ήπιος και παροδικός τρόμος 3 ώρες μετά από τη δόση και υποχώρησε μέσα σε 1 ώρα. Αυτά τα περιστατικά τρόμου παρατηρήθηκαν με δόσεις Refixia (3.750 IU/kg), οι οποίες ήταν πάνω από 90 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (40 IU/kg). Δεν προσδιορίστηκε κάποιος μηχανισμός στον οποίο να αποδίδεται ο τρόμος. Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά τρόμου στις κλινικές δοκιμές.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ανησυχία για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και πιθήκους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και πιθήκους ανιχνεύθηκε πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) 40 kDa μέσω ανοσοϊστοχημικής χρώσης στα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος του εγκεφάλου. Το εύρημα αυτό δε συσχετίστηκε με ιστική βλάβη ή μη φυσιολογικά κλινικά σημεία.

Σε μελέτες κατανομής και απέκκρισης σε μύες και επίμυες, το τμήμα πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) 40 kDa του Refixia δείχθηκε ότι κατανέμεται και αποβάλλεται από τα όργανα ευρέως και απεκκρίνεται μέσω του πλάσματος στα ούρα (44–56%) και τα κόπρανα (28–50%). Με βάση τα πρότυπα δεδομένα που χρησιμοποιούν τους παρατηρούμενους τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής (15–49 ημέρες) σε μελέτες κατανομής στους ιστούς των επίμυων, το τμήμα πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) 40 kDa θα φτάσει σε επίπεδα σταθερής κατάστασης σε όλους τους ανθρώπινους ιστούς μέσα σε 1–2 έτη θεραπείας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του Refixia ή μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων του Refixia στη γονοτοξικότητα, τη γονιμότητα, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Χλωριούχο νάτριο

Ιστιδίνη

Σακχαρόζη

Πολυσορβικό 80

Μανιτόλη

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Ιστιδίνη

Ύδωρ για ενέσιμα

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φάρμακο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή να ανασυστήνεται με άλλα διαλύματα έγχυσης εκτός του παρεχόμενου διαλύτη ιστιδίνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο

2 χρόνια. Κατά τη διάρκεια ζωής, το Refixia μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως και 30°C για μια περίοδο που δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες. Μόλις το προϊόν βγει εκτός ψυγείου, δεν πρέπει να επιστρέφεται στο ψυγείο. Καταγράψτε στο κουτί του προϊόντος τον χρόνο έναρξης της φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου.

Μετά την ανασύσταση

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη προς χρήση για 24 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C) και για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 30^\circ\text{C}$).

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη των χρηστών και δε θα πρέπει φυσιολογικά να συνιστώνται περισσότερες από 4 ώρες φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 30^\circ\text{C}$) ή 24 ώρες σε ψυγείο 2°C – 8°C, εκτός εάν έχει γίνει ανασύσταση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

Για τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου και τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) με κόνι και ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο
- 1 στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου για ανασύσταση
- 1 προγεμισμένη σύριγγα με 4 ml διαλύτη ιστιδίνη, με ανασχετικό (πολυπροπυλένιο), ελαστικό έμβολο (βρωμοβουτύλιο) και κάλυμμα άκρου με πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτύλιο)
- 1 ράβδο εμβόλου (πολυπροπυλένιο).

Συσκευασία του 1 τεμαχίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Refixia προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μετά από ανασύσταση της κόνεως με τον διαλύτη που παρέχεται στη σύριγγα. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μοιάζει με διαυγές και άχρωμο υγρό, ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Το ανασυσταμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν ίχνη στερεού σωματιδίου και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή στα οποία έχουν σχηματιστεί ιζήματα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ο ρυθμός της χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το επίπεδο άνεσης του ασθενούς, με μέγιστο ρυθμό ένεσης τα 4 ml/min.

Θα χρειαστείτε επίσης ένα σετ έγχυσης (σωλήνωση και βελόνα με πεταλούδα), στείρα τολύπια αλκοόλης, γάζες και επιθέματα. Αυτές οι συσκευές δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Refixia.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική.

Απόρριψη

Μετά την ένεση, απορρίψτε με ασφάλεια τη σύριγγα με το σετ έγχυσης και το φιαλίδιο με τον προσαρμογέα φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να διερευνήσει τις πιθανές επιδράσεις της συσσώρευσης PEG στο χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου και σε άλλους ιστούς/όργανα, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και να καταθέσει τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας που προέρχονται από ένα μητρώο ασθενών με Αιμορροφιλία σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Κατάθεση αποτελεσμάτων μελέτης: 2 ^ο τρίμηνο του 2028

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Refixia 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol
(ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κόνις: 500 IU nonacog beta pegol (περίπου 125 IU/ml μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις:

χλωριούχο νάτριο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, μανιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

Διαλύτης: Ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο κόνεως, 4 ml διαλύτη σε μια προγεμισμένη σύριγγα, 1 ράβδο εμβόλου και 1 προσαρμογέα φιαλιδίου

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Ενδοφλέβια χρήση, μετά από την ανασύσταση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε
Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30°C) για μία περίοδο έως 6 μηνών. Δεν
πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο έπειτα από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο: _____

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1193/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Refixia 500 IU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Refixia 500 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol

Ενδοφλέβια χρήση (IV)

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 IU

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Novo Nordisk A/S

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Refixia 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol
(ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κόνις: 1000 IU nonacog beta pegol (περίπου 250 IU/ml μετά την ανασύσταση),

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις:

γλωριούχο νάτριο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, μανιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδρογλωρικό οξύ

Διαλύτης: Ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου, υδρογλωρικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο κόνεως, 4 ml διαλύτη σε μια προγεμισμένη σύριγγα, 1 ράβδο εμβόλου και 1 προσαρμογέα φιαλιδίου

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Ενδοφλέβια χρήση, μετά από την ανασύσταση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε
Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30°C) για μία περίοδο έως 6 μηνών. Δεν
πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο έπειτα από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο: _____

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1193/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Refixia 1000 IU

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Refixia 1000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1000 IU

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Novo Nordisk A/S

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Refixia 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol
(ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κόνις: 2000 IU nonacog beta pegol (περίπου 500 IU/ml μετά την ανασύσταση)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις:

χλωριούχο νάτριο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, μανιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

Διαλύτης: Ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο κόνεως, 4 ml διαλύτη σε μια προγεμισμένη σύριγγα, 1 ράβδο εμβόλου και 1 προσαρμογέα φιαλιδίου

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Ενδοφλέβια χρήση, μετά από την ανασύσταση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε
Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30°C) για μία περίοδο έως 6 μηνών. Δεν
πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο έπειτα από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο: _____

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1193/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Refixia 2000 IU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Refixia 2000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

nonacog beta pegol

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2000 IU

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Novo Nordisk A/S

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Refixia

Διάλυμα ιστιδίνης

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

4 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Novo Nordisk A/S

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Refixia 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Refixia 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Refixia 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
nonacog beta pegol

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Refixia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Refixia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Refixia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Refixia
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Refixia και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Refixia

Το Refixia περιέχει τη δραστική ουσία nonacog beta pegol και είναι ένα μακράς δράσης προϊόν ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης IX. Ο παράγοντας IX είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται φυσιολογικά στο αίμα και το βοηθά να σταματήσει η αιμορραγία.

Ποια είναι η χρήση του Refixia

Το Refixia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη αιμορραγίας σε ασθενείς 12 ετών και άνω με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα IX).

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β, ο παράγοντας IX απουσιάζει ή δε λειτουργεί κανονικά. Το Refixia αντικαθιστά αυτόν τον ελαττωματικό «παράγοντα IX» ή τον «παράγοντα IX» που απουσιάζει και βοηθά το αίμα να σχηματίζει πύγματα στο σημείο της αιμορραγίας. Όταν αιμορραγείτε, το Refixia ενεργοποιείται στο αίμα και σχηματίζει παράγοντα IX.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Refixia

Μην χρησιμοποιήσετε το Refixia:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις πρωτεΐνες κρικητού.

Εάν έχετε αμφιβολίες για το εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αλλεργικές αντιδράσεις και ανάπτυξη αναστολέων

Υπάρχει η σπάνια πιθανότητα να παρουσιάσετε μια ξαφνική και σοβαρή αλλεργική αντίδραση (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση) στο Refixia. Σταματήστε αμέσως την ένεση και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή ζητήστε επείγουσα ιατρική φροντίδα, εάν εμφανίσετε σημεία αλλεργικών αντιδράσεων, όπως εξάνθημα, κνίδωση, πομφούς, φαγούρα σε εκτεταμένες περιοχές του δέρματος, κοκκίνισμα ή/και πρήξιμο των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή των χεριών, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, δύσπνοια, συριγμό της αναπνοής, σφίξιμο στο στήθος, κρύο και ωχροό δέρμα, γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή/και ζάλη.

Ίσως χρειαστεί να λάβετε άμεσα θεραπεία από τον γιατρό σας για τις αντιδράσεις αυτές. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας κάνει μια εξέταση αίματος για να δει εάν έχετε αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα IX (αντισώματα εξουδετέρωσης) κατά της δράσης του φαρμάκου σας, καθώς μαζί με τις αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να αναπτυχθούν αναστολείς. Εάν έχετε αναπτύξει τέτοια αντισώματα, ενδέχεται να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ξαφνικών και σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση) κατά τη διάρκεια μελλοντικής θεραπείας με παράγοντα IX.

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων με τον παράγοντα IX, οι πρώτες δόσεις της θεραπείας σας με το Refixia θα πρέπει να χορηγηθούν σε ιατρική κλινική ή παρουσία επαγγελματιών της υγείας σε χώρο όπου μπορεί να παρασχεθεί κατάλληλη ιατρική φροντίδα για την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων, εάν χρειαστεί.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν η αιμορραγία δεν σταματά όπως θα περιμένατε ή εάν διαπιστώσετε ότι χρησιμοποιείτε σημαντικά αυξημένη ποσότητα Refixia για να ελέγξετε μια αιμορραγία. Ο γιατρός σας θα σας κάνει μια εξέταση αίματος για να δει εάν έχετε αναπτύξει αναστολείς (αντισώματα εξουδετέρωσης) κατά της δράσης του Refixia. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν φάρμακα παράγοντα IX, δηλ. στα μικρά παιδιά.

Θρόμβοι αίματος

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παρακάτω για εσάς, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δημιουργίας θρόμβων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Refixia:

- υποβληθήκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση
- πάσχετε από άλλη σοβαρή ασθένεια, π.χ. ηπατοπάθεια, καρδιοπάθεια ή καρκίνο
- παρουσιάζετε παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, π.χ. υψηλή αρτηριακή πίεση, παχυσαρκία ή κάπνισμα.

Νεφρικές διαταραχές (νεφρωσικό σύνδρομο)

Υπάρχει η σπάνια πιθανότητα εκδήλωσης μιας νεφρικής διαταραχής που ονομάζεται «νεφρωσικό σύνδρομο» μετά από υψηλές δόσεις παράγοντα IX σε ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Β, έχουν αναπτύξει αναστολείς παράγοντα IX και έχουν ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

Προβλήματα που σχετίζονται με τον καθετήρα

Εάν έχετε συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), ενδέχεται να αναπτύξετε λοιμώξεις ή θρόμβους αίματος στη θέση του καθετήρα.

Άλλα φάρμακα και Refixia

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κόση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Refixia.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Refixia δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Refixia περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή πρακτικά στερείται νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Refixia

Η θεραπεία με το Refixia θα ξεκινήσει από έναν γιατρό που διαθέτει εμπειρία στην περίθαλψη ασθενών με αιμορροφιλία Β. Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Refixia.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση που πρέπει να λαμβάνετε. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σας και τον λόγο για τον οποίο λαμβάνετε το φάρμακο.

Πρόληψη αιμορραγίας

Η δόση του Refixia είναι 40 διεθνείς μονάδες (IU) ανά kg σωματικού βάρους. Χορηγείται με μία ένεση κάθε εβδομάδα. Ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη δόση ή συχνότητα με την οποία πρέπει να κάνετε ενέσεις, με βάση την ανάγκη σας.

Θεραπεία της αιμορραγίας

Η δόση του Refixia είναι 40 διεθνείς μονάδες (IU) ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με το σημείο και τη βαρύτητα της αιμορραγίας μπορεί να χρειαστείτε υψηλότερη δόση (80 IU ανά kg) ή επιπρόσθετες ενέσεις. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τη δόση και τον αριθμό των ενέσεων που χρειάζεστε.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Refixia μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε εφήβους (12 ετών και άνω). Η δόση στους εφήβους υπολογίζεται επίσης σύμφωνα με το σωματικό βάρος και είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων.

Πώς χορηγείται το Refixia

Το Refixia χορηγείται με τη μορφή ένεσης στη φλέβα. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του Refixia».

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Refixia από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Refixia από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιείτε σημαντικά αυξημένη ποσότητα Refixia για να ελέγξετε μια αιμορραγία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2 «Αλλεργικές αντιδράσεις και ανάπτυξη αναστολών».

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Refixia

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση, χορηγήστε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μη χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Refixia

Εάν σταματήσατε να χρησιμοποιείτε το Refixia, ενδέχεται να μην είστε πλέον προστατευμένοι από αιμορραγίες ή εάν παρουσιάσετε αιμορραγία τη δεδομένη στιγμή, ενδέχεται να μη σταματήσει. Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Refixia χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Με αυτό το φάρμακο μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις.

Εάν παρουσιαστούν ξαφνικές και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. αναφυλακτικές αντιδράσεις), η χορήγηση της ένεσης πρέπει να σταματήσει αμέσως. Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας ή να ζητήσετε επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσετε πρώιμα σημεία αλλεργικών αντιδράσεων, όπως:

- δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή
- δύσπνοια ή συριγμό
- σφίξιμο στο στήθος
- κοκκίνισμα ή/και πρήξιμο των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή των χεριών
- εξάνθημα, κνίδωση, πομφούς ή φαγούρα
- κρύο και ωχρο δέρμα, γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή/και ζάλη (χαμηλή αρτηριακή πίεση).

Έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Refixia:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- φαγούρα (κνησμός)
- δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αίσθημα έντονης κούρασης.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία). Αυτές μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές και δυνητικά να είναι απειλητικές για τη ζωή (αναφυλακτικές αντιδράσεις)
- αίσθημα παλμών
- εξάψεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αντισώματα εξουδετέρωσης (αναστολείς).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Refixia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Refixia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στις ετικέτες του φιαλιδίου και της προγεμισμένης σύριγγας μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Refixia μπορεί να παραμείνει εκτός ψυγείου και να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) για περίοδο που δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες. Καταγράψτε στο κουτί του Refixia την ημερομηνία που το βγάλατε από το ψυγείο και αρχίσατε να το φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτή η νέα ημερομηνία λήξης δεν πρέπει ποτέ να είναι μεταγενέστερη της αρχικής ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί. Εάν το φάρμακο δεν έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τη νέα ημερομηνία λήξης, θα πρέπει να απορριφθεί. Μη φυλάσσετε το φάρμακο ξανά στο ψυγείο εφόσον έχει φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου.

Χρησιμοποιήστε αμέσως την ένεση μετά την ανασύσταση. Εάν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο, σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, ή εντός 4 ωρών όταν φυλάσσεται εκτός ψυγείου, σε μέγιστη θερμοκρασία 30°C.

Η κόνις στο φιαλίδιο μοιάζει με λευκή έως υπόλευκη κόνι. Να μη χρησιμοποιείτε την κόνι εάν έχει αλλάξει χρώμα.

Το ανασυσταμένο διάλυμα θα είναι διαυγές και άχρωμο. Να μη χρησιμοποιείτε το ανασυσταμένο διάλυμα εάν παρατηρήσετε ότι περιέχει σωματίδια ή είναι αποχρωματισμένο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Refixia

- Η δραστική ουσία είναι η nonacog beta pegol [πεγκυλιωμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης IX (rDNA)]. Κάθε φιαλίδιο Refixia περιέχει ονομαστική τιμή 500 IU, 1000 IU ή 2000 IU nonacog beta pegol που ισοδυναμεί περίπου με 125 IU/ml, 250 IU/ml ή 500 IU/ml αντίστοιχα μετά την ανασύσταση με διαλύτη ιστιδίνη.
- Τα άλλα συστατικά της κόνεως είναι χλωριούχο νάτριο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, μανιτόλη, υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ.
- Τα συστατικά του αποστειρωμένου διαλύτη είναι ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Refixia και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Refixia διατίθεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (500 IU, 1000 IU ή 2000 IU κόνεως σε φιαλίδιο και 4 ml διαλύτης σε προγεμισμένη σύριγγα με μια ράβδο εμφύλου και έναν προσαρμογέα φιαλιδίου – συσκευασία του 1 τεμαχίου).
- Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του Refixia

Διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες προτού χρησιμοποιήσετε το Refixia.

Το Refixia παρέχεται με τη μορφή κόνεως. Πριν από την ένεση πρέπει να ανασυσταθεί με τον διαλύτη που παρέχεται στη σύριγγα. Ο διαλύτης είναι ένα διάλυμα ιστιδίνης. Το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να ενίεται στη φλέβα σας [ενδοφλέβια (IV) ένεση]. Ο εξοπλισμός αυτής της συσκευασίας είναι σχεδιασμένος για την ανασύσταση και την ένεση του Refixia.

Θα χρειαστείτε επίσης ένα σετ έγχυσης (σωλήνωση και βελόνα με πεταλούδα), στείρα τολύπια με αλκοόλη, γάζες και επιθέματα. Αυτά τα είδη δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Refixia.

Μη χρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό χωρίς κατάλληλη εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Πάντοτε να πλένετε τα χέρια σας και να διασφαλίζετε ότι η περιοχή γύρω σας είναι καθαρή.

Όταν παρασκευάζετε και ενίετε το φάρμακο απευθείας στις φλέβες, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε καθαρή (άσηπτη) τεχνική, χωρίς μικρόβια. Η χρήση λανθασμένης τεχνικής μπορεί να οδηγήσει στην εισαγωγή μικροβίων που μπορούν να μολύνουν το αίμα.

Μην ανοίγετε τον εξοπλισμό προτού να είστε έτοιμος να τον χρησιμοποιήσετε.

Μη χρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό εάν έχει πέσει ή έχει υποστεί ζημιά. Αντ' αυτού χρησιμοποιήστε νέα συσκευασία.

Μη χρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό εάν έχει λήξει. Αντ' αυτού χρησιμοποιήστε νέα συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι τυπωμένη στο εξωτερικό κουτί, στο φιαλίδιο, στον προσαρμογέα του φιαλιδίου και στην προγεμισμένη σύριγγα.

Μη χρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό εάν υποψιάζεστε ότι έχει επιμολυνθεί. Αντ' αυτού χρησιμοποιήστε νέα συσκευασία.

Μην απορρίπτετε κανένα από τα είδη προτού ενέσετε το ανασυσταμένο διάλυμα.

Ο εξοπλισμός προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Περιεχόμενα

Η συσκευασία περιέχει:

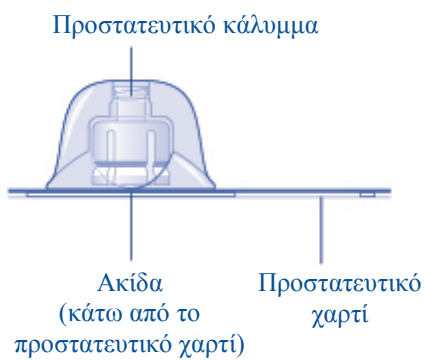
- 1 φιαλίδιο με κόνι Refixia
- 1 προσαρμογέα φιαλιδίου
- 1 σύριγγα προγεμισμένη με διαλύτη
- 1 ράβδο εμφύσησης (τοποθετημένη κάτω από τη σύριγγα)

Επισκόπηση

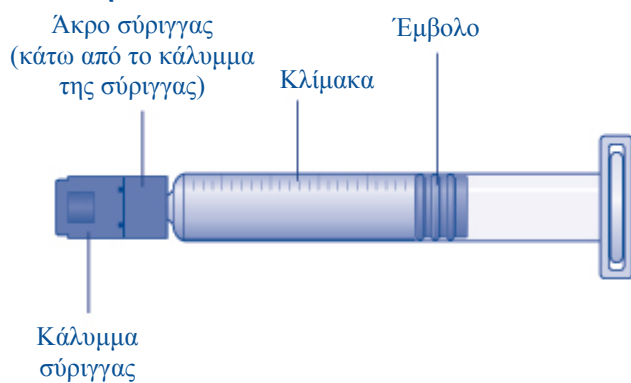
Φιαλίδιο με κόνη Refixia

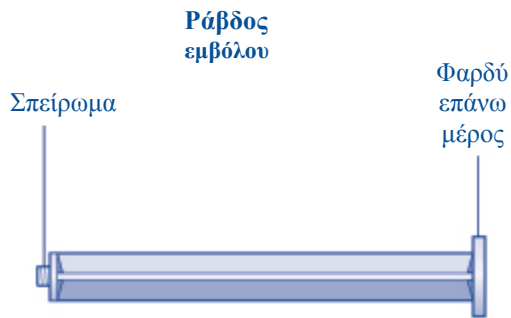


Προσαρμογέας φιαλιδίου



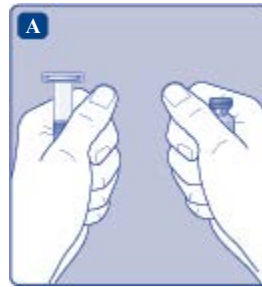
Σύριγγα προγεμισμένη με διαλύτη







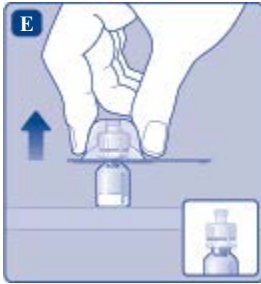
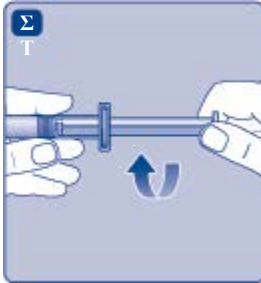
1. Προετοιμάστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα





- **Πάρτε όλες συσκευασίες Refixia χρειάζεστε.**
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης.**
- **Ελέγξτε το όνομα, την περιεκτικότητα και το χρώμα** της συσκευασίας για να βεβαιωθείτε ότι περιέχει το σωστό προϊόν.
- **Πλύνετε τα χέρια σας** και στεγνώστε τα κατάλληλα, χρησιμοποιώντας καθαρή πετσέτα ή στεγνώστε τα στον αέρα.
- Βγάλτε από το κουτί το φιαλίδιο, τον προσαρμογέα του φιαλιδίου και την προγεμισμένη σύριγγα. **Αφήστε τη ράβδο του εμφόλου στο κουτί χωρίς να την αγγίζετε.**
- **Αφήστε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου.** Αυτό μπορείτε να το επιτύχετε εάν τα κρατήσετε στα χέρια σας, έως ότου αισθανθείτε ότι είναι τόσο ζεστά όσο τα χέρια σας.
- **Μη χρησιμοποιήσετε κανέναν άλλο τρόπο για να θερμάνετε** το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα.



- **Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα** από το φιαλίδιο. **Εάν το πλαστικό πώμα είναι χαλαρό ή λείπει, μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο.**
- **Σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης με στείρα τολύπια με αλκοόλη** και, προτού το χρησιμοποιήσετε, αφήστε το να στεγνώσει στον αέρα για λίγα δευτερόλεπτα, ώστε να βεβαιωθείτε όσο το δυνατόν ότι δεν έχει μικρόβια.



<ul style="list-style-type: none"> Μην αγγίζετε το ελαστικό πώμα εισχώρησης με τα δάκτυλά σας, καθώς μπορεί να μεταφερθούν μικρόβια. 	
<p>2. Προσαρτήστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου</p> <ul style="list-style-type: none"> Αφαιρέστε το προστατευτικό χαρτί από τον προσαρμογέα φιαλιδίου. <p>Εάν το προστατευτικό χαρτί δεν είναι πλήρως σφραγισμένο ή εάν έχει σχιστεί, μη χρησιμοποιείτε τον προσαρμογέα φιαλιδίου.</p> <p>Μην αφαιρείτε τον προσαρμογέα φιαλιδίου από το προστατευτικό κάλυμμα με τα δάκτυλά σας. Εάν αγγίζετε την ακίδα στον προσαρμογέα φιαλιδίου, μπορεί να μεταφερθούν μικρόβια από τα δάκτυλά σας.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε επίπεδη και στέρεη επιφάνεια. Γυρίστε ανάποδα το προστατευτικό κάλυμμα και εφαρμόστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου επάνω στο φιαλίδιο. <p>Μόλις προσαρτηθεί, μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα φιαλιδίου από το φιαλίδιο.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Πιέστε ελαφρά το προστατευτικό κάλυμμα με τον αντίχειρα και τον δείκτη σας, όπως φαίνεται στην εικόνα. <p>Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου.</p> <p>Μη σηκώνετε τον προσαρμογέα φιαλιδίου από το φιαλίδιο όταν αφαιρείτε το προστατευτικό κάλυμμα.</p>	
<p>3. Προσαρτήστε τη ράβδο του εμβόλου και τη σύριγγα</p> <ul style="list-style-type: none"> Πιάστε τη ράβδο του εμβόλου από το φαρδύ επάνω μέρος και αφαιρέστε την από το κουτί. Μην αγγίζετε τις πλευρές ή το σπείρωμα της ράβδου του εμβόλου. Εάν αγγίξετε τις πλευρές ή το σπείρωμα, μπορεί να μεταφερθούν μικρόβια από τα δάκτυλά σας. Συνδέστε αμέσως τη ράβδο του εμβόλου στη σύριγγα, περιστρέφοντάς την 	

<p>δεξιόστροφα μέσα στο έμβολο, εντός της προγεμισμένης σύριγγας, έως ότου συναντήσετε αντίσταση.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Αφαιρέστε το κάλυμμα της σύριγγας από την προγεμισμένη σύριγγα λυγίζοντάς το προς τα κάτω, έως ότου σπάσει το διάτρητο τμήμα. • Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας κάτω από το κάλυμμα της σύριγγας. Εάν αγγίξετε το άκρο της σύριγγας, μπορεί να μεταφερθούν μικρόβια από τα δάκτυλά σας. <p>Εάν το κάλυμμα της σύριγγας είναι χαλαρό ή λείπει, μη χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Βιδώστε καλά την προγεμισμένη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου, έως ότου συναντήσετε αντίσταση. 	
<p>4. Πραγματοποιήστε ανασύσταση της κόνεως με τον διαλύτη</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα υπό μικρή κλίση με το φιαλίδιο στραμμένο προς τα κάτω. • Πιέστε τη ράβδο του εμβόλου ώστε να ενεθεί ολόκληρη η ποσότητα του διαλύτη στο φιαλίδιο. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Κρατήστε τη ράβδο του εμβόλου πιεσμένη προς τα κάτω και αναδεύστε ελαφρώς το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί ολόκληρη η ποσότητα της κόνεως. <p>Μην ανακινείτε το φιαλίδιο καθώς θα προκληθεί αφρισμός.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ελέγξτε το ανασυσταμένο διάλυμα. Πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο και δεν πρέπει να υπάρχουν ορατά σωματίδια. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό, μην το χρησιμοποιήσετε. Αντ' αυτού χρησιμοποιήστε νέα συσκευασία. 	

Συνιστάται το Refixia να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύστασή του. Σε αντίθετη περίπτωση, το φάρμακο ενδέχεται να μην είναι πλέον στείρο και μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις.

Εάν δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το ανασυσταμένο διάλυμα Refixia αμέσως, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30°C) και εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο, (2°C – 8°C). Φυλάσσετε το **ανασυσταμένο** προϊόν στο φιαλίδιο.

Μην καταψύχετε το ανασυσταμένο διάλυμα Refixia και μην το φυλάσσετε σε σύριγγες.

Διατηρήστε το ανασυσταμένο διάλυμα Refixia σε μέρος που δεν εκτίθεται σε άμεσο φως.



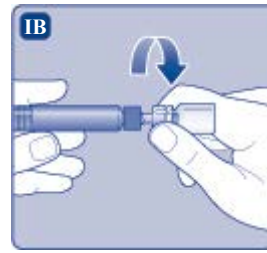
Εάν για τη δόση σας απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια, επαναλάβετε τα βήματα **A** έως **I** με επιπλέον φιαλίδια, προσαρμόζεις φιαλιδίου και προγεμισμένες σύριγγες, έως ότου φτάσετε την απαιτούμενη δόση σας.

- **Κρατήστε τη ράβδο του εμβόλου πιεσμένη εντελώς προς τα μέσα.**
- **Αναστρέψτε τη σύριγγα με το φιαλίδιο.**
- **Σταματήστε να πιέζετε τη ράβδο του εμβόλου και αφήστε τη να μετακινηθεί μόνη της προς τα πίσω, ενώ το ανασυσταμένο διάλυμα γεμίζει τη σύριγγα.**
- **Τραβήξτε τη ράβδο του εμβόλου ελαφρά προς τα κάτω για να αναρροφήσετε το ανασυσταμένο διάλυμα στη σύριγγα.**
- **Εάν χρειάζεστε ένα μόνο μέρος από ολόκληρο το φιαλίδιο, χρησιμοποιήστε την κλίμακα της σύριγγας για να δείτε πόση ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος αναρροφάται, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.**

Εάν, σε οποιοδήποτε σημείο, υπάρχει μεγάλη ποσότητα αέρα στη σύριγγα, ενέστε τον αέρα πίσω στο φιαλίδιο.
- **Κρατώντας το φιαλίδιο αναστραμμένο, χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα, ώστε τυχόν φυσαλίδες αέρα να ανέλθουν στην επιφάνεια.**
- **Σπρώξτε αργά τη ράβδο του εμβόλου, έως ότου απομακρυνθούν όλες οι φυσαλίδες αέρα.**



- **Ξεβιδώστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου** με το φιαλίδιο.
- **Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας.** Εάν αγγίξετε το άκρο της σύριγγας, μπορεί να μεταφερθούν μικρόβια από τα δάκτυλά σας.



5. Ενέστε το ανασυσταμένο διάλυμα

Το Refixia είναι πλέον έτοιμο να ενεθεί στη φλέβα σας.

- Ενέστε το **ανασυσταμένο** διάλυμα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.
- Ενέστε αργά σε διάστημα 1 έως 3 λεπτών.
- Μην αναμιγνύετε το Refixia με άλλα διαλύματα ενδοφλέβιας έγχυσης ή φάρμακα.

Ένεση του Refixia μέσω σύνδεσης άνευ βελόνας για ενδοφλέβιους (IV) καθετήρες

Προσοχή: Η προγεμισμένη σύριγγα είναι κατασκευασμένη από γυαλί και σχεδιασμένη για να είναι συμβατή με πρότυπες συνδέσεις τύπου luer-lock. Ορισμένες συνδέσεις άνευ βελόνας με εσωτερική ακίδα είναι ασύμβατες με την προγεμισμένη σύριγγα. Αυτή η ασυμβατότητα ενδέχεται να αποτρέψει τη χορήγηση του φαρμάκου ή/και να συντελέσει στη φθορά της σύνδεσης άνευ βελόνας.

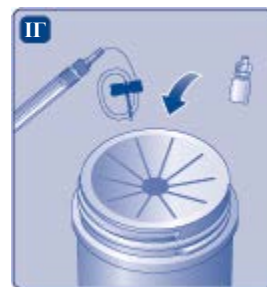
Ένεση του διαλύματος μέσω μιας συσκευής πρόσβασης κεντρικής φλέβας (CVAD) όπως ο κεντρικός φλεβοκαθετήρας ή μιας υποδόριας παροχέτευσης:

- Χρησιμοποιήστε μια καθαρή τεχνική χωρίς μικρόβια (άσηπτη). Ακολουθήστε τις οδηγίες για την κατάλληλη χρήση της σύνδεσής σας και της συσκευής CVAD όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Η ένεση σε μια συσκευή CVAD ενδέχεται να απαιτήσει τη χρήση μιας αποστειρωμένης, πλαστικής σύριγγας 10 ml για την αναρρόφηση του ανασυσταμένου διαλύματος. Αυτό πρέπει να γίνει ύστερα από το βήμα I.
- Εάν η γραμμή της συσκευής CVAD χρειάζεται να εκπλυθεί πριν ή μετά από την ένεση του Refixia, χρησιμοποιήστε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml.

Απορρίψη

- **Μετά την ένεση, απορρίψτε με ασφάλεια** όλη την ποσότητα του διαλύματος Refixia που δε χρησιμοποιήθηκε, τη σύριγγα με το σετ έγχυσης, το φιαλίδιο με τον προσαρμογέα φιαλιδίου και άλλα υπολείμματα, σύμφωνα με τις οδηγίες του φαρμακοποιού σας.

Μην το απορρίπτετε μαζί με τα συνήθη οικιακά απορρίμματα.



Μην αποσυναρμολογείτε τον εξοπλισμό πριν από την απορρίψη.

Μην επαναχρησιμοποιείτε τον εξοπλισμό.