

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Refixia 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Refixia 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Refixia 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Refixia 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. nonakog beta pegola*.
Po rekonstituciji 1 ml zdravila Refixia vsebuje približno 125 i.e. nonakog beta pegola.

Refixia 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 1000 i.e. nonakog beta pegola*.
Po rekonstituciji 1 ml zdravila Refixia vsebuje približno 250 i.e. nonakog beta pegola.

Refixia 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 2000 i.e. nonakog beta pegola*.
Po rekonstituciji 1 ml zdravila Refixia vsebuje približno 500 i.e. nonakog beta pegola.

*rekombinantni humani faktor IX, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – *Chinese Hamster Ovary*), kovalentno konjugiran na 40 kDa polietilen glikola (PEG).

Jakost (mednarodne enote) je določena z enostopenjskim testom strjevanja krvi po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila Refixia je približno 152 i.e./mg beljakovine.

Zdravilo Refixia je prečiščen rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s 40 kDa polietilen glikola (PEG), ki je selektivno pritrjen na specifično N-vezane glikane na aktivacijskem peptidu rFIX. Po aktiviranju zdravila Refixia se aktivacijski peptid, vključno s 40 kDa polietilen glikola odcepi, pri čemer ostane molekula nativnega aktiviranega faktorja IX. Primarno aminokislinsko zaporedje rFIX v zdravilu Refixia je identično alelni obliki Ala148 iz humane plazme pridobljenega faktorja IX. V postopkih na celični kulturi, pri čiščenju, konjugaciji ali končni izdelavi zdravila Refixia se ne uporabljajo snovi humanega ali živalskega izvora.

Pomožna snov z znanim učinkom
Manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bel do skoraj bel.

Vehikel je bister in brezbarven.

pH: 6,4.

Osmolalnost: 272 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih, starih 12 let in več, s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije.

Predhodno nezdravljeni bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Refixia pri predhodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani.

Spremljanje zdravljenja

Rutinsko spremljanje ravni aktivnosti faktorja IX zaradi prilagajanja odmerka ni potrebno. V programu kliničnega preskušanja prilagajanja odmerka niso izvedli. Pri vseh starostnih skupinah je povprečna najmanjša koncentracija faktorja IX v stanju dinamičnega ravnovesja znašala nad 15 %. Za podrobnosti glejte poglavje 5.2.

Zaradi vpliva polietilen glikola (PEG) na enostopenjski test strjevanja krvi z različnimi aPTT reagenti priporočamo uporabo kromogenega testa (npr. Rox Factor IX ali Biophen), če je potrebno spremljanje. Če kromogeni test ni na voljo, priporočamo uporabo enostopenjskega testa strjevanja krvi z aPTT reagentom (npr. Cephascreen), ki je primeren za uporabo z zdravilom Refixia. Znano je, da so rezultati enostopenjskega testa strjevanja krvi pri modificiranih dolgodelujočih proizvodih faktorja močno odvisni od uporabljenega aPTT reagenta in referenčnega standarda. Pri zdravilu Refixia nekateri reagenti podcenijo (30–50 %), večina reagentov s silicijevim dioksidom pa močno preceni aktivnost faktorja IX (več kot 400 %). Zato se je treba uporabiti reagentov na osnovi silicijevega dioksida izogibati. Če uporaba kromogenega testa ali primerne enostopenjskega testa strjevanja krvi lokalno ni na voljo, priporočamo uporabo referenčnega laboratorija.

Odmerjanje

Število uporabljenih enot faktorja IX se izraža v mednarodnih enotah (i.e.), ki so prilagojene trenutnim standardom SZO za proizvode faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi se izraža bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Profilaksa

40 i.e./kg telesne mase enkrat na teden.

Odmerke in časovne intervale aplikacij se lahko prilagodi na osnovi doseženih vrednosti FIX in nagnjenosti posameznega bolnika h krvavitvam. Najmanjše koncentracije, dosežene pri režimu odmerjanja 40 i.e./kg enkrat na teden, so povzete v poglavju 5.2.

Če bolnik, ki uporablja zdravilo za profilakso, pozabi uporabiti odmerek, mora odmerek uporabiti takoj, ko se na to spomni, nato pa naj nadaljuje z običajno shemo odmerjanja enkrat na teden. Uporabi dvojnega odmerka se je treba izogibati.

Zdravljenje po potrebi

Odmerek in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od mesta in resnosti krvavitve. Za smernice za odmerjanje v primeru pojava krvavitev glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Zdravljenje krvavitev z zdravilom Refixia

Stopnja krvavitve	Priporočeni odmerek zdravila Refixia v i.e./kg	Priporočila za odmerjanje
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	40	Priporočamo uporabo enkratnega odmerka.
Hude ali življenjsko nevarne krvavitve	80	Aplicira se lahko dodatne odmerke po 40 i.e./kg

Kirurški posegi

Odmerek in odmerni intervali pri kirurških posegih so odvisni od vrste posega in lokalne prakse. Splošna priporočila so navedena v preglednici 2.

Preglednica 2: Zdravljenje z zdravilom Refixia pri kirurških posegih

Vrsta kirurškega posega	Priporočeni odmerek v i.e./kg telesne mase	Priporočila za odmerjanje
Manjši kirurški posegi, vključno z ekstrakcijo zoba	40	Po potrebi se lahko aplicira dodatne odmerke.
Večji kirurški posegi	80	Odmerek pred kirurškim posegom.
	40	V prvem tednu po kirurškem posegu je treba presoditi o aplikaciji dveh odmerkov po 40 i.e./kg (z 1–3 dnevnim vmesnim presledkom). Zaradi dolgega razpolovnega časa zdravila Refixia se pogostnost odmerjanja po prvem tednu po kirurškem posegu lahko podaljša na enkrat na teden dokler se krvavitev ne ustavi in rana ustrezno zaceli.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerki pri mladostnikih (12–18 let) so enaki kot pri odraslih: 40 i.e./kg telesne mase. Dolgoročna varnost zdravila Refixia pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila dokazana.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Refixia se po rekonstituciji praška za injiciranje z vehiklom s histidinom aplicira v obliki intravenske bolus injekcije, ki traja nekaj minut. Hitrost aplikacije je treba določiti na osnovi stopnje ugodja pri bolniku, hitrost injiciranja pa ne sme biti večja od 4 ml/min.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če bo zdravilo uporabljal bolnik sam ali mu ga bo aplicirala oseba, ki skrbi zanj, je treba bolnika oziroma osebo o tem ustrezno poučiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Refixia se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje hrčkove beljakovine v sledih. Bolniku je treba pojasniti, da mora v primeru pojava simptomov preobčutljivostne reakcije takoj prenehati uporabljati zdravilo in se nemudoma posvetovati z zdravnikom. Bolnika je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanjem v prsnem košu, pojavom piskajočega dihanja, hipotenzijo in anafilaksijo.

V primeru šoka je treba uvesti standardno zdravljenje šoka.

Zaviralci

Pri ponavljajočem se zdravljenju z zdravili s humanim koagulacijskim faktorjem IX (rDNA) je bolnike treba spremljati glede pojava nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev), ki jih je treba kvantificirati v Bethesda enotah (BE) z uporabo ustreznih bioloških testov.

V literaturi obstajajo poročila, ki kažejo soodvisnost med pojavom zaviralca faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, določiti prisotnost zaviralca. Poudariti je treba, da je pri bolnikih z zaviralci faktorja IX tveganje za pojav anafilaksije pri naslednjem zdravljenju s faktorjem IX lahko večje.

Ker je uporaba zdravil s faktorjem IX povezana s tveganjem za pojav alergijske reakcije, je treba začetno aplikacijo faktorja IX, v skladu s presojo lečečega zdravnika, izvesti pod zdravniškim nadzorom v okolju, kjer je možno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje v primeru pojava alergijske reakcije.

V primeru rezidualne aktivnosti FIX obstaja tveganje interference pri izvedbi po Nijmegenu modificiranega Bethesda testa za testiranje zaviralca. Za zaznavo majhnega titra zaviralcev je tako priporočljiv korak predgretja ali izpiranja.

Trombembolija

Zaradi možnega tveganja za trombotične zaplete je pri uporabi tega zdravila pri bolnikih z boleznijo jeter, bolnikih po kirurškem posegu, novorojenčih ali bolnikih s tveganjem za trombotični fenomen ali diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC) treba uvesti klinični nadzor zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznim biološkim testiranjem. V vsakem od teh primerov je treba korist zdravljenja z zdravilom Refixia presojati v primerjavi s tveganjem za te zaplete.

Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke lahko nadomestno zdravljenje s FIX poveča kardiovaskularno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetra

Če je potrebna uporaba naprave za centralni venski dostop (CVAD – *Central Venous Access Device*), je treba upoštevati možno tveganje za pojav zapletov, povezanih z uporabo CVAD, vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu vstavljenega katetra.

Pediatrična populacija

Zdravilo Refixia ni indicirano za uporabo pri otrocih (mlajših od 12 let). Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot mladostnike (12–18 let).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

Beleženje uporabe

Zelo priporočljivo je, da se po vsaki aplikaciji zdravila Refixia zabeleži ime in številka serije uporabljenega zdravila, da se zagotovi povezava med bolnikom in serijo uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju med zdravili s humanim koagulacijskim faktorjem IX (rDNA) in drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij o vplivu faktorja IX na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Zaradi redke pojavnosti hemofilije B pri ženskah, izkušnje z uporabo faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo. Faktor IX se lahko med nosečnostjo in dojenjem uporablja le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Refixia nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi zdravil z rekombinantnim faktorjem IX so poročali o redkih primerih preobčutljivostnih ali alergijskih reakcij (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infundiranja, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje), ki se lahko v nekaterih primerih razvijejo v hudo anafilaksijo (vključno s šokom). V nekaterih primerih so te reakcije napredovale v hudo anafilaksijo, pojavile pa so se v tesni časovni povezavi z razvojem zaviralcev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4). Pri bolnikih s hemofilijo B z zaviralci faktorja IX in predhodno alergijsko reakcijo so po poskusu indukcije imunske tolerance poročali o nefrotskem sindromu.

Poročali so o zelo redkih primerih razvoja protiteles proti hrčkovim beljakovinom in s tem povezanim pojavom preobčutljivostnih reakcij.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti faktorju IX. V primeru pojava takšnih zaviralcev se stanje lahko kaže kot nezadosten klinični odziv. V teh primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Pri uporabi zdravil s faktorjem IX obstaja tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov, ki je večje pri uporabi zdravil majhne čistote. Uporaba zdravil s faktorjem IX majhne čistote je bila povezana s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije. Uporaba zdravil s faktorjem IX velike čistote, kot je zdravilo Refixia, je bila le redko povezana s takšnimi neželenimi učinki.

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica v nadaljevanju temelji na navedbi organskih sistemov in prednostnih izrazov po MedDRA.

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V dokončanih kliničnih preskušanjih je bilo od 115 predhodno zdravljenih moških bolnikov z zmerno do hudo hemofilijo B izpostavljenih zdravilu Refixia skupno 170 bolnikov-let .

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost anafilaksija zaviralci	občasni neznana neznana
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
Bolezni kože in podkožja	srbenje*	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost vročinski oblivi reakcije na mestu injiciranja**	pogosti občasni pogosti

*Srbenje vključuje izraza srbenje in srbenje v ušesu.

**Reakcije na mestu injiciranja vključujejo bolečino na mestu injiciranja, bolečino na mestu infundiranja, oteklino na mestu injiciranja, rdečino na mestu injiciranja in izpuščaj na mestu injiciranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

V preskušanju pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki še poteka, so poročali o pojavu anafilaksije v tesni časovni povezavi z razvojem zaviralcev faktorja IX po zdravljenju z zdravilom Refixia. Za navedbo informacij o pojavnosti zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih ni dovolj podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Refixia je indicirano pri bolnikih, starih 12 let in več. Pri varnostnem profilu zdravila Refixia pri predhodno zdravljenih mladostnikih (12–18 let) in odraslih bolnikih niso opazili razlik.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o uporabi prevelikih odmerkov do 169 i.e./kg. O simptomih, povezanih s prevelikim odmerjanjem, niso poročali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktor IX; oznaka ATC: B02BD04.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Refixia je prečiščen rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s 40 kDa polietilen glikola (PEG), konjugiranega na beljakovino. Povprečna molekulska masa zdravila Refixia je približno 98 kDa, molekulska masa same beljakovine pa 56 kDa. Po aktiviranju zdravila Refixia se aktivacijski peptid, vključno s 40 kDa polietilen glikola odcepi, pri čemer ostane molekula nativnega aktiviranega faktorja IX.

Faktor IX je enoverižni glikoprotein. Je od vitamina K odvisen koagulacijski faktor, ki se sintetizira v jetrih. Faktor IX se aktivira s faktorjem XIa in kompleksom faktor VII/tkivni faktor. Aktivirani faktor IX v kombinaciji z aktiviranim faktorjem VIII aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in nastane strdek. Hemofilija B je spolno vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšane koncentracije faktorja IX in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, ki so lahko spontane ali posledica nezgode ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem se povečajo koncentracije faktorja IX v plazmi in tako začasno odpravi pomanjkanje tega faktorja ter zmanjša nagnjenost bolnika h krvavitvam.

Klinična učinkovitost

Dokončani program kliničnega preskušanja vključuje eno preskušanje 1. faze in štiri multicentrična, nenadzorovana preskušanja 3. faze.

Profilaksa

S tedenskim profilaktičnim odmerkom 40 i.e./kg se je zdravilo 54 bolnikov iz vseh starostnih skupin. Pri 23 (43 %) od teh bolnikov ni bilo nobene krvavitve.

Ključno preskušanje

V ključno preskušanje je bilo vključenih 74 predhodno zdravljenih mladostnikov (13–17 let) in odraslih (18–65 let) bolnikov. Preskušanje je vključevalo eno odprto skupino z zdravljenjem po potrebi, v kateri je zdravljenje trajalo približno 28 tednov, in dve skupini s profilaktičnim zdravljenjem z enojno slepo randomizacijo na zdravljenje z odmerkom 10 i.e./kg ali 40 i.e./kg enkrat na teden za približno 52 tednov. Pri primerjavi zdravljenja z odmerkom 10 i.e./kg in 40 i.e./kg je bil delež krvavitev v enem letu pri bolnikih v skupini z odmerkom 40 i.e./kg za 49 % manjši od deleža krvavitev (95 % interval zaupanja: 5 %; 73 %) v skupini z odmerkom 10 i.e./kg ($p < 0,05$).

Mediana (IQR, kvartilni razmik) celokupnega deleža krvavitev v enem letu (ABR – *Annual Bleeding Rate*) pri bolnikih (starih od 13 do 65 let), ki so se zdravili s profilaktičnim odmerkom 40 i.e./kg enkrat na teden, je znašala 1,04 (0,00; 4,01), medtem ko je delež travmatskih krvavitev v enem letu znašal 0,00 (0,00; 2,05), delež krvavitev v sklepe v enem letu 0,97 (0,00; 2,07), delež spontanih krvavitev v enem letu pa 0,00 (0,00; 0,99).

Opozoriti moramo, da deleža krvavitev v enem letu med različnimi koncentracijami faktorja in med različnimi kliničnimi študijami ni mogoče primerjati.

V tem ključnem preskušanju pri mladostnikih in odraslih bolnikih so v skupini s profilaktičnim zdravljenjem z odmerkom 40 i.e./kg pri 16 od 29 bolnikov poročali o pojavu 70 krvavitev med uporabo zdravila. Delež celokupne uspešnosti zdravljenja krvavitev med uporabo zdravila je znašal 97,1 % (67 od 69 ovrednotenih krvavitev). Skupno 69 (98,6 %) od 70 krvavitev so zdravili z eno injekcijo. Blage in zmerne krvavitve so zdravili z zdravilom Refixia v odmerku 40 i.e./kg.

Od 29 zdravljenih odraslih in mladostnikov se je 13 bolnikov z 20 sklepi s pogostimi krvavitvami (*target joints*) eno leto zdravilo s tedenskim profilaktičnim odmerkom 40 i.e./kg. Na koncu preskušanja 18 od 20 sklepov (90 %) niso več smatrali kot sklepe s pogostimi krvavitvami.

Zdravljenje po potrebi

V ključnem preskušanju je bila nerandomizirana skupina v kateri se je 15 bolnikov zdravilo po potrebi, in sicer v primeru blagih ali zmernih krvavitev z odmerkom 40 i.e./kg, v primeru hudih krvavitev pa z odmerkom 80 i.e./kg. Delež celokupne uspešnosti (opredeljene kot odlična ali dobra) zdravljenja krvavitev je znašal 95 %, pri čemer so 98 % krvavitev zdravili z eno ali dvema injekcijama.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Refixia pri otrocih, mlajših od 12 let, ni indicirana (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izvedeno je bilo preskušanje, v katerega je bilo vključenih 25 predhodno zdravljenih pediatričnih bolnikov (starih 0–12 let), ki so prejeli profilaktični odmerek 40 i.e./kg enkrat na teden.

Pri otrocih, starih 0–12 let, je mediana (IQR, kvartilni razmik) deleža krvavitev v enem letu znašala 1,0 (0,00; 2,06), delež spontanih krvavitev pa 0,00 (0,00; 0,00).

Pri zdravljenju krvavitev pri otrocih je delež celokupne uspešnosti (opredeljene kot odlična ali dobra) znašal 93 % (39 od 42 krvavitev). 36 krvavitev (86 %) se je ustavilo z 1 injekcijo, 5 krvavitev (12 %) pa z 2 injekcijama zdravila Refixia.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila dokončanje študije z zdravilom Refixia pri predhodno nezdravljenih bolnikih (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Celokupna učinkovitost hemostaze

Blage ali zmerne krvavitve so zdravili z zdravilom Refixia v odmerku 40 i.e./kg, hude krvavitve, kjer je bila ena krvavitev ocenjena kot huda, pa v odmerku 80 i.e./kg. Vrednotenje celokupne učinkovitosti hemostaze je izvedel bolnik oziroma skrbnik (pri zdravljenju na domu) ali raziskovalec v študiji (pri zdravljenju pod nadzorom zdravstvenega osebja) s pomočjo 4-točkovne lestvice kot odličen, dober, zmeren ali slab. Delež celokupne uspešnosti (opredeljene kot odlična ali dobra) zdravljenja krvavitev je znašal 93 % (551 od 591). Od 597 zdravljenih krvavitev, opaženih pri 79 od 105 bolnikov (75 %), se je 521 krvavitev (87 %) ustavilo z 1 injekcijo, 60 krvavitev (10 %) pa z 2 injekcijama zdravila Refixia.

Delež uspešnosti in potreben odmerek za zdravljenje epizod krvavitve nista bila odvisna od mesta krvavitve. Delež uspešnosti zdravljenja epizod krvavitve tudi ni bil odvisen od travmatske ali spontane narave krvavitve.

Kirurški posegi

Tri preskušanja, od katerih je bilo eno preskušanje namenjeno kirurškemu poskušanju, so vključevala skupno 15 večjih in 26 manjših kirurških posegov (pri bolnikih, starih od 13 do 56 let). Hemostatski učinek zdravila Refixia med kirurškim posegom potrjuje delež uspešnosti, ki je pri 15 večjih posegih v preskušanjih znašal 100 %. Vsi ovrednoteni manjši kirurški posegi so bili izvedeni uspešno.

V namenskem kirurškem preskušanju so z analizo učinkovitosti zajeli 13 večjih kirurških posegov, izvedenih pri 13 predhodno zdravljenih odraslih in mladostnikih. Posegi so vključevali 9 ortopedskih, 1 gastrointestinalen in 3 kirurške posege v ustni votlini. Bolniki so na dan operacije pred operacijo prejeli 1 injekcijo v odmerku 80 i.e./kg, po operaciji pa injekcijo v odmerku 40 i.e./kg. Predoperativni odmerek 80 i.e./kg zdravila Refixia je bil učinkovit in nobeden od bolnikov na dan operacije ni potreboval dodatnih odmerkov. V obdobju po operaciji je mediana števila dodatno apliciranih odmerkov od 1. do 6. dne po operaciji znašala 2,0, od 7. do 13. dne po operaciji pa 1,5. Povprečna skupna poraba zdravila Refixia med in po operaciji je znašala 241 i.e./kg (razpon: 81–460 i.e./kg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Refixia ima podaljšan razpolovni čas v primerjavi z nemodificiranim faktorjem IX. Vse farmakokinetične študije zdravila Refixia so bile izvedene pri predhodno zdravljenih bolnikih s hemofilijo B (faktor IX $\leq 2\%$). Analiza vzorcev plazme je bila izvedena z enostopenjskim testom strjevanja krvi.

Farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih in odraslih so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri zdravila Refixia (40 i.e./kg) v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih in odraslih (geometrijska sredina (KV %))

Farmakokinetični parameter	13–17 let N=3	≥ 18 let N=6
Razpolovni čas ($t_{1/2}$) (ure)	103 (14)	115 (10)
Inkrementalno izboljšanje (IR) (i.e./ml na i.e./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Površina pod krivuljo (AUC) _{0-168 ur} (i.e.*ure/ml)	91 (22)	93 (15)
Očistek (CL) (ml/ura/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Srednji čas zadrževanja (MRT) (ure)	144 (15)	158 (10)
Volumen porazdelitve (V_{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Aktivnost faktorja IX 168 ur po odmerku (i.e./ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Očistek = očistek, prilagojen na telesno maso; inkrementalno izboljšanje = inkrementalno izboljšanje 30 min po odmerku, volumen porazdelitve = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja, prilagojen na telesno maso. KV = koeficient variacije.

Pri uporabi tedenskega odmerka 40 i.e./kg je bila raven aktivnosti faktorja IX 168 ur po odmerku pri vseh bolnikih, ovrednotenih v stanju dinamičnega ravnovesja, večja od 0,24 i.e./ml.

Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku zdravila so prikazani glede na starost v preglednici 5. Uporaba zdravila Refixia pri otrocih, mlajših od 12 let, ni indicirana.

Preglednica 5: Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku zdravila Refixia (40 i.e./kg) glede na starost (geometrijska sredina (KV %))

Farmakokinetični parameter	0–6 let N=12	7–12 let N=13	13–17 let N=3	≥ 18 let N=6
Razpolovni čas ($t_{1/2}$) (ure)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Inkrementalno izboljšanje (IR) (i.e./ml na i.e./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Površina pod krivuljo (AUC) _{inf} (i.e.*ure/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Očistek (CL) (ml/ura/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Srednji čas zadrževanja	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

Farmakokinetični parameter	0–6 let N=12	7–12 let N=13	13–17 let N=3	≥ 18 let N=6
(MRT) (ure)				
Volumen porazdelitve (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Aktivnost faktorja IX 168 ur po odmerku (i.e./ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Očistek = očistek, prilagojen na telesno maso; inkrementalno izboljšanje = inkrementalno izboljšanje 30 min po odmerku, volumen porazdelitve = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja, prilagojen na telesno maso. KV = koeficient variacije.

Po pričakovanjih je bil očistek, prilagojen na telesno maso, pri otrocih in mladostnikih večji kot pri odraslih. V kliničnih preskušanjih pri otrocih ali mladostnikih odmerka ni bilo treba prilagajati.

Srednje najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so prikazane v preglednici 6 na osnovi vseh meritev pred odmerkom, izvedenih vsakih 8 tednov v stanju dinamičnega ravnovesja pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 40 i.e./kg enkrat na teden. Uporaba zdravila Refixia pri otrocih, mlajših od 12 let, ni indicirana.

Preglednica 6: Srednje najmanjše koncentracije* zdravila Refixia (40 i.e./kg) v stanju dinamičnega ravnovesja

	0–6 let N=12	7–12 let N=13	13–17 let N=9	18–65 let N=20
Ocenjena srednja najmanjša koncentracija faktorja IX v i.e./ml (95 % IZ)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

* Najmanjše koncentracije faktorja IX = aktivnost faktorja IX, izmerjena pred naslednjim tedenskim odmerkom (5 do 10 dni po odmerku) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetiko so raziskovali pri 16 odraslih in mladostnikih, od katerih je 6 bolnikov imelo normalno telesno maso (ITM 18,5–24,9 kg/m²), 10 bolnikov pa prekomerno telesno maso (ITM 25–29,9 kg/m²). Med bolniki z normalno telesno maso in bolniki s prekomerno telesno maso niso opazili očitnih razlik v farmakokinetičnem profilu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri opicah 3 ure po odmerjanju opazili blag in prehodni tremor telesa, ki je popustil v 1 uri. Te tremorje telesa so opazili pri odmerkih zdravila Refixia (3.750 i.e./kg), ki so bili več kot 90-krat večji od priporočenega odmerka za človeka (40 i.e./kg). Mehanizma tremorja niso odkrili. V kliničnih preskušanjih o pojavu tremorja niso poročali.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in opicah ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah in opicah pri imunohistokemičnem barvanju epitelnih celic horoidnega pleteža v možganih odkrili 40 kDa polietilen glikola (PEG). Ta ugotovitev ni bila povezana z okvaro tkiva ali nenormalnimi kliničnimi znaki.

Študije porazdelitve in izločanja pri miših in podganah so pokazale, da se 40 kDa polietilen glikola (PEG) zdravila Refixia obsežno porazdeli in odstranjuje iz organov ter preko plazme izloči v urin (44–56 %) in blato (28–50 %). Na osnovi modeliranih podatkov z uporabo opaženih končnih razpolovnih časov (15–49 dni) v študijah porazdelitve v tkivu podgane bi 40 kDa polietilen glikola (PEG) pri človeku doseglo vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja v vseh tkivih v 1–2 letih zdravljenja.

Dolgotrajne študije na živalih, ki bi ovrednotile kancerogeni potencial zdravila Refixia, ali študije, ki bi ovrednotile genotoksičnost, vpliv na plodnost, razvoj ali sposobnost razmnoževanja zdravila Refixia niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev klorid
histidin
saharoza
polisorbat 80
manitol
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Vehikel

histidin
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali rekonstituirati z drugimi raztopinami za infundiranje razen s priloženim vehiklom s histidinom.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem

2 leti. V času roka uporabnosti se zdravilo Refixia lahko shranjuje pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje, ki ne presega 6 mesecev. Ko se zdravilo enkrat vzame iz hladilnika, se ga ne sme več dati nazaj v hladilnik. Začetek shranjevanja pri sobni temperaturi je treba zabeležiti na škatlo z zdravilom.

Po rekonstituciji

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur, če se ga shranjuje v hladilniku (2 °C – 8 °C), in 4 ure, če se ga shranjuje pri sobni temperaturi (≤ 30 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Zdravila se običajno ne sme shranjevati dlje kot 4 ure pri sobni temperaturi (≤ 30 °C) ali 24 ur v hladilniku (2 °C – 8 °C), razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pri sobni temperaturi in pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 stekleno vialo (steklo tipa I) s praškom in zamaškom iz klorobutilne gume,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s 4 ml vehikla s histidinom z držalom (polipropilen), gumijastim batnim zamaškom (bromobutil) in zaporko konice z zamaškom (bromobutil),
- 1 potisni bat (polipropilen).

Velikost pakiranja: 1 pakiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Refixia je treba aplicirati intravensko po rekonstituciji praška z vehiklom, ki je na voljo v injekcijski brizgi. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna tekočina brez vidnih delcev. Rekonstituirano zdravilo morate pred aplikacijo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če je raztopina motna ali vsebuje usedlino, je ne smete uporabiti.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred aplikacijo glejte navodilo za uporabo.

Hitrost apliciranja morate določiti na podlagi bolnikovega ugodja, največja hitrost pa ne sme preseči 4 ml/min.

Potrebovali boste tudi infuzijski komplet (cevka in injekcijska igla z metuljčkom), sterilne alkoholne blazinice, zložence in obliže. Ti pripomočki niso priloženi ovojnini zdravila Refixia.

Vedno uporabljajte aseptično tehniko.

Odstranjevanje

Po injiciranju injekcijsko brizgo z infuzijskim kompletom in vialo z nastavkom za vialo varno odstranite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

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

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Da bi raziskali morebitne učinke kopičenja PEG v horoidnem pletežu možganov in drugih tkivih/organih, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet iz registra bolnikov s hemofilijo v skladu z dogovorjenim protokolom.	Predložitev rezultatov študije: drugo četrletje 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Refixia 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 500 i.e. nonakog beta pegola (približno 125 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: histidin, voda za injicije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C), največ enkrat za obdobje do 6 mesecev.
Po začetku shranjevanja pri sobni temperaturi zdravila ne smete dajati nazaj v hladilnik.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1193/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Refixia 500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Refixia 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol

i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

Refixia 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 1000 i.e. nonakog beta pegola (približno 250 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C), največ enkrat za obdobje do 6 mesecev.

Po začetku shranjevanja pri sobni temperaturi zdravila ne smete dajati nazaj v hladilnik.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1193/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Refixia 1000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Refixia 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol

i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Refixia 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Prašek: 2000 i.e. nonakog beta pegola (približno 500 i.e./ml po rekonstituciji),

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina pakiranja: 1 viala s praškom, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, 1 potisni bat in 1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C), največ enkrat za obdobje do 6 mesecev.
Po začetku shranjevanja pri sobni temperaturi zdravila ne smete dajati nazaj v hladilnik.

Datum odvzema zdravila iz hladilnika: _____

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1193/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Refixia 2000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Refixia 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

nonakog beta pegol

i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Refixia

Raztopina histidina

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 ml

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Refixia 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Refixia 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Refixia 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog beta pegol

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Refixia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Refixia
3. Kako uporabljati zdravilo Refixia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Refixia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Refixia in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Refixia

Zdravilo Refixia vsebuje učinkovino nonakog beta pegol, ki je dolgodelujoči rekombinantni koagulacijski faktor IX. Faktor IX je beljakovina, ki je naravno prisotna v krvi in sodeluje pri zaustavljanju krvavitve.

Za kaj uporabljamo zdravilo Refixia

Zdravilo Refixia uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih, starih 12 let in več, s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

Pri bolnikih s hemofilijo B faktor IX manjka ali pa ne deluje pravilno. Zdravilo Refixia nadomesti okvarjen ali manjkajoč faktor IX in pomaga pri nastanku krvnega strdka na mestu krvavitve. Po pojavu krvavitve se zdravilo Refixia v krvi aktivira, pri čemer nastane faktor IX.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Refixia

Ne uporabljajte zdravila Refixia:

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na hrčkove beljakovine.

Če ste negotovi, ali katera koli od zgornjih navedb velja za vas, se pred začetkom uporabe tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije in razvoj zaviralcev

Pri uporabi zdravila Refixia obstaja majhno tveganje za pojav nenadne in hude alergijske reakcije (npr. anafilaktična reakcija). V primeru pojava znakov alergijske reakcije, kot so kožni izpuščaj, koprivnica, srbenje na velikem predelu kože, rdečina in/ali otekanje ustnic, jezika, obraza ali rok, težave pri požiranju ali dihanju, sopeče ali piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu, bleda in hladna koža, hiter srčni utrip in/ali omotica, takoj prenehajte z injiciranjem zdravila in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru.

V primeru pojava takih reakcij bo zdravnik morda moral nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravnik bo morda opravil tudi krvno preiskavo, s katero bo preveril, ali je pri vas prišlo do razvoja zaviralcev faktorja IX (nevtralizirajoča protitelesa proti zdravilu), saj se zaviralci lahko razvijejo skupaj z alergijskimi reakcijami. Če imate ta protitelesa, lahko pri vas obstaja večje tveganje za pojav nenadnih in hudih alergijskih reakcij (npr. anafilaktične reakcije) pri nadaljnjem zdravljenju s faktorjem IX.

Zaradi tveganja za pojav alergijskih reakcij pri uporabi faktorja IX, je treba zdravljenje z zdravilom Refixia uvesti v zdravstveni ustanovi ali v prisotnosti zdravstvenih delavcev, da je v primeru pojava alergijske reakcije možno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje, če je le-to potrebno.

Če se krvavitev ne ustavi po pričakovanjih ali če ste za zaustavitev krvavitve morali znatno povečati uporabo zdravila Refixia, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo s krvno preiskavo preveril, če je pri vas prišlo do razvoja zaviralcev (nevtralizirajočih protiteles) proti zdravilu Refixia. Tveganje za razvoj zaviralcev je največje pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem IX, npr. pri majhnih otrocih.

Krvni strdki

Med zdravljenjem z zdravilom Refixia obstaja večje tveganje za nastanek krvnih strdkov. Če kar koli od naslednjega velja za vas, o tem obvestite zdravnika:

- ste pred kratkim imeli kirurški poseg,
- imate kakšno drugo resno bolezen, npr. bolezen jeter, bolezen srca ali raka,
- imate dejavnike tveganja za razvoj bolezni srca, npr. visok krvni tlak, debelost ali ste kadilec.

Bolezen ledvic (nefrotski sindrom)

Pri bolnikih s hemofilijo B, ki imajo zaviralce faktorja IX in so že doživeli pojav alergijske reakcije, pri uporabi velikih odmerkov faktorja IX obstaja majhno tveganje za razvoj posebne bolezni ledvic, imenovane "nefrotski sindrom".

Težave, povezane s katetrom

Pri bolnikih, ki imajo vstavljen osrednji venski kateter, lahko pride do okužb ali nastanka krvnih strdkov na mestu, kjer je vstavljen kateter.

Druga zdravila in zdravilo Refixia

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Refixia.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Refixia nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Refixia vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Refixia

Zdravljenje z zdravilom Refixia bo uvedel zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo B. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, kako uporabljati zdravilo Refixia, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek bo izračunal zdravnik. Odmerek je odvisen od telesne mase in namena uporabe zdravila.

Preprečevanje krvavitev

Odmerek zdravila Refixia je 40 mednarodnih enot (i.e.) na kg telesne mase v obliki ene injekcije enkrat na teden. Zdravnik vam lahko na osnovi vaših potreb predpiše drugačen odmerek ali pogostnost injiciranja zdravila.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek zdravila Refixia je 40 mednarodnih enot (i.e.) na kg telesne mase. Odvisno od mesta in stopnje krvavitve bo morda treba uporabiti večji odmerek (80 i.e. na kg) ali dodatne injekcije. O potrebnem odmerku in številu injekcij se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Refixia se lahko uporablja le pri mladostnikih (starih 12 let in več). Tudi pri mladostnikih se odmerek izračuna na osnovi telesne mase in je enak kot pri odraslih.

Način uporabe zdravila Refixia

Zdravilo Refixia se daje v obliki injekcije v veno. Za več informacij glejte "Navodila za uporabo zdravila Refixia".

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Refixia, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Refixia, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste za zaustavitev krvavitve morali znatno povečati uporabo zdravila Refixia, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Za nadaljnje informacije glejte poglavje 2 "Alergijske reakcije in razvoj zaviralcev".

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Refixia

Če ste pozabili uporabiti odmerek, pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili injicirati prejšnji odmerek. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Refixia

Če prenehate z uporabo zdravila Refixia, morda ne boste več zaščiteni pred pojavom krvavitve ali pa se trenutna krvavitev morda ne bo ustavila. Ne prenehajte uporabljati zdravila Refixia, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo alergijske reakcije.

Če pride do pojava nenadne in hude alergijske reakcije (npr. anafilaktična reakcija), morate takoj prekiniti z injiciranjem zdravila. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru, če opazite zgodnje znake alergijske reakcije, kot so:

- težave pri požiranju ali dihanju
- sopeče ali piskajoče dihanje

- stiskanje v prsnem košu
- rdečina in/ali otekanje ustnic, jezika, obraza ali rok
- kožni izpuščaj, koprivnica ali srbenje
- bleda in hladna koža, hiter srčni utrip in/ali omotica (nizek krvni tlak)

Pri uporabi zdravila Refixia so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- srbenje (pruritus)
- kožne reakcije na mestu injiciranja zdravila
- slabost (navzea)
- huda utrujenost

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost); te lahko postanejo hude in so lahko smrtno nevarne (anafilaktične reakcije)
- srčne palpitacije (hitro ali močno utripanje srca)
- vročinski oblivi

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Refixia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Refixia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali ter napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Refixia lahko vzamete iz hladilnika in ga največ 6 mesecev shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C). Datum odvzema zdravila Refixia iz hladilnika in začetek shranjevanja pri sobni temperaturi zabeležite na škatlo. Ta nov datum izteka roka uporabnosti ne sme nikoli preseči tistega, ki je prvotno naveden na škatli. Če zdravila ne uporabite pred novim iztekom roka uporabnosti, ga morate zavreči. Po začetku shranjevanja zdravila pri sobni temperaturi zdravila ne smete več dati nazaj v hladilnik.

Zdravilo injicirajte takoj po rekonstituciji. Če zdravila ne morete uporabiti takoj, ga porabite v 24 urah, če ga shranjujete v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C, ali v 4 urah, če ga shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do 30 °C.

Prašek v viali je bele do skoraj barve. Če se je barva praška spremenila, ga ne uporabljajte.

Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna. Če opazite kakršne koli delce ali spremembo barve, rekonstituirane raztopine ne uporabljajte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Refixia

- Učinkovina je nonakog beta pegol (pegilirani humani koagulacijski faktor IX (rDNA)). Ena viala zdravila Refixia vsebuje nominalno 500 i.e., 1000 i.e. ali 2000 i.e. nonakog beta pegola, kar po rekonstituciji z vehiklom s histidinom ustreza približno 125 i.e./ml, 250 i.e./ml ali 500 i.e./ml.
- Druge sestavine v prašku so natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.
- Sestavine v sterilnem vehiklu so histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Izgled zdravila Refixia in vsebina pakiranja

- Zdravilo Refixia je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje (500 i.e., 1000 i.e. ali 2000 i.e. praška v viali, 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, potisni bat in nastavek za vialo – velikost pakiranja je 1 pakiranje).
- Prašek je bel do skoraj bel, vehikel pa bister in brezbarven.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Refixia

Pred začetkom uporabe zdravila Refixia natančno preberite ta navodila.

Zdravilo Refixia je na voljo v obliki praška. Pred injiciranjem ga je treba rekonstituirati z vehiklom, ki je na voljo v injekcijski brizgi. Vehikel je raztopina histidina. Rekonstituirano zdravilo je treba injicirati v veno (intravenska (i.v.) aplikacija). Pripomočki v ovojnjini z zdravilom so namenjeni za rekonstitucijo in injiciranje zdravila Refixia.

Potrebovali boste tudi infuzijski komplet (cevka in injekcijska igla z metuljčkom), sterilne alkoholne blazinice, zložence in obliže. Ti pripomočki niso priloženi ovojnjini zdravila Refixia.

Ne uporabljajte pripomočkov, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista poučila o njihovi pravilni uporabi.

Vedno si umijte roke in poskrbite, da je okolica okrog vas čista.

Pri pripravi in injiciranju zdravila neposredno v veno je pomembno, da **uporabite čisto in sterilno (aseptično) tehniko**. Zaradi nepravilne tehnike lahko pride do vnosa mikrobov in posledične okužbe krvi.

Pripomočkov ne odpirajte dokler niste pripravljeni na njihovo uporabo.

Pripomočkov ne uporabljajte, če so vam padli ali so kakor koli poškodovani. V tem primeru uporabite novo pakiranje.

Pripomočkov ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti. V tem primeru uporabite novo pakiranje. Datum izteka roka uporabnosti je naveden na škatli, viali, nastavku za vialo in napolnjeni injekcijski brizgi.

Pripomočkov ne uporabljajte, če menite, da so onesnaženi (kontaminirani). V tem primeru uporabite novo pakiranje.

Ne zavrzite nobenega pripomočka, dokler ne injicirate rekonstituirane raztopine.

Pripomočki so namenjeni samo za enkratno uporabo.

Vsebina

Pakiranje vsebuje:

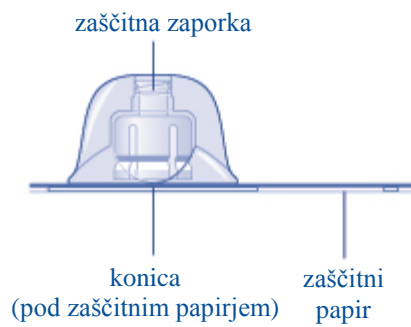
- 1 vialo s praškom zdravila Refixia,
- 1 nastavek za vialo,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom,
- 1 potisni bat (nameščen je pod injekcijsko brizgo).

Pregled

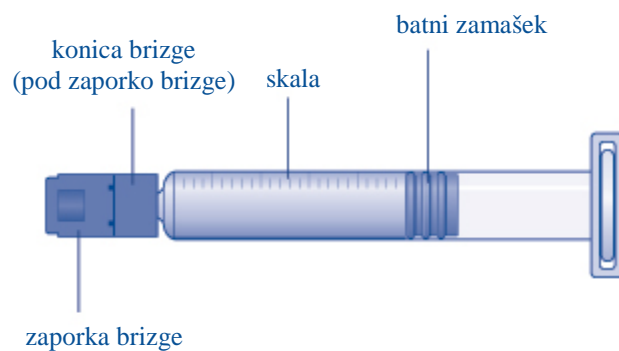
Viala s praškom zdravila Refixia



Nastavek za vialo



Napolnjena injekcijska brizga z vehiklom

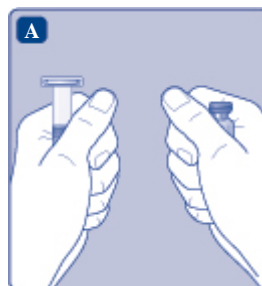


Potisni bat



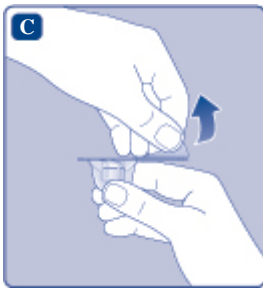

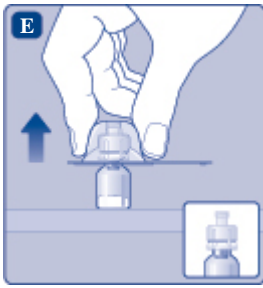
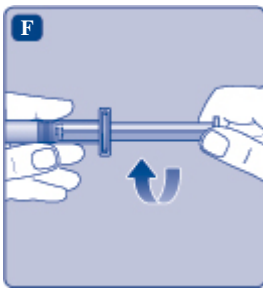
1. Priprava vial in injekcijske brizge

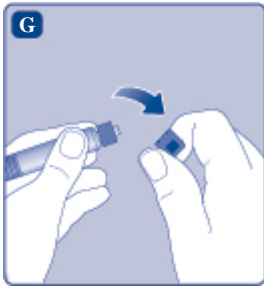


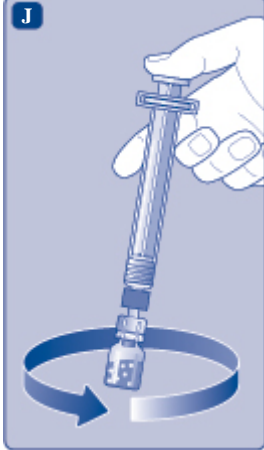
- **Vzemite potrebno število pakiranj zdravila Refixia.**
- **Preverite datum izteka roka uporabnosti.**
- **Preverite ime, jakost in barvo** pakiranja, da se prepričate, da imate pravo zdravilo.
- **Umijte si roke** in jih popolnoma osušite s čisto brisačo ali na zraku.
- Iz škatle vzemite vialo, nastavek za vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo. **Potisni bat pustite v škatli.**
- **Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo ogrejte na sobno temperaturo.** To lahko storite tako, da ju držite v dlaneh, dokler ne postaneta enako topli kot dlani.
- **Za segrevanje vial in napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte nobenega drugega načina.**



- Z viale odstranite plastično zaporko. Če plastična zaporka ni trdno pritrjena ali manjka, vialo ne uporabljajte.
- **Gumijasti zamašek viale obrišite s sterilno alkoholno blazinico** in pred uporabo počakajte nekaj sekund, da se posuši na zraku, da zagotovite čim večjo sterilnost.
- **Gumijastega zamaška se ne dotikajte s prsti, saj ga lahko tako kontaminirate z mikrobi.**



<p>2. Namestitev nastavka za vialo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z nastavka za vialo odstranite zaščitni papir. <p>Če zaščitni papir ni popolnoma pritrjen ali je kakor koli poškodovan, nastavka za vialo ne uporabljajte.</p> <p>Nastavka za vialo ne jemljite iz zaščitne zaporke s prsti.</p> <p>Če se konice nastavka za vialo dotaknete s prsti, jo lahko kontaminirate z mikrobi.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Vialo postavite na ravno in trdno površino. • Obrnite zaščitno zaporko in nastavek za vialo namestite na vialo. <p>Ko je nastavek za vialo nameščen, ga ne odstranjujte več z viale.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zaščitno zaporko rahlo stisnite s palcem in kazalcem, kot prikazuje slika. <p>Odstranite zaščitno zaporko z nastavka za vialo.</p> <p>Pri odstranjevanju zaščitne zaporke pazite, da nastavka za vialo ne boste dvignili z viale.</p>	
<p>3. Namestitev potisnega bata na injekcijsko brizgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potisni bat primite za razširjen zgornji del in ga vzemite iz škatle. Potisnega bata se ne dotikajte ob straneh ali na mestu za pritrditev. Če se ga dotaknete ob straneh ali na mestu za pritrditev, ga lahko kontaminirate z mikrobi. • Potisni bat takoj pritrdite na injekcijsko brizgo z vrtenjem v smeri urinega kazalca v batni zamašek znotraj napolnjene injekcijske brizge dokler ne začutite upora. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Odstranite zaporko brizge z napolnjene injekcijske brizge, tako da jo upognete, dokler se perforacija ne prelomi. • Ne dotikajte se konice brizge pod zaporko brizge. Če se dotaknete konice injekcijske brizge, lahko pride do kontaminacije z mikrobi. <p>Če zaporka brizge ni trdno pritrjena ali manjka, napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Napolnjeno injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, dokler ne začutite upora. 	
<p>4. Rekonstitucija praška z vehiklom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Napolnjeno injekcijsko brizgo držite rahlo nagnjeno, tako da je viala usmerjena navzdol. • Potisnite potisni bat, da v vialo iztisnete celotno količino vehikla. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Potisni bat držite pritisnjen navzdol in vialo nežno vrtite, dokler se ves prašek ne raztopi. <p>Viale ne stresajte, ker to povzroči penjenje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preverite rekonstituirano raztopino. Biti mora bistra in brezbarvna ter ne sme vsebovati vidnih delcev. Če opazite delce ali kakršno koli drugačno barvo, raztopine ne uporabljajte. V tem primeru uporabite novo pakiranje. 	
<p>Priporočljivo je, da zdravilo Refixia uporabite takoj po rekonstituciji. Če zdravila ne uporabite takoj, lahko postane nesterilno, kar lahko povzroči okužbe.</p> <p>Če raztopine zdravila Refixia ne morete uporabiti takoj po rekonstituciji, jo morate porabiti v 4 urah, če jo shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C), in v 24 urah, če jo shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C). Rekonstituirano zdravilo shranjujte v viali.</p> <p>Rekonstituirane raztopine zdravila Refixia ne smete zamrzovati ali shranjevati v injekcijskih brizgah.</p>	

Rekonstituirano raztopino zdravila Refixia shranjujte zaščiteno pred svetlobo.



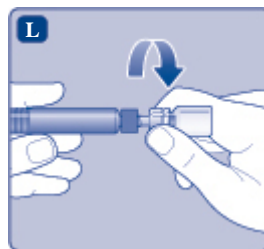
Če za odmerek potrebujete več kot eno vialo, ponovite korake od **A** do **J** z dodatnimi vialami, nastavki za vialo in napolnjenimi injekcijskimi brizgami, dokler ne dosežete potrebnega odmerka.

- **Potisni bat naj ostane popolnoma potisnjen noter.**
- **Injekcijsko brizgo obrnite** z vialo obrnjeno na glavo.
- **Nehajte pritiskati na potisni bat in pustite, da se pomakne nazaj** sam od sebe, medtem ko rekonstituirana raztopina polni injekcijsko brizgo.
- **Potisni bat potegnite rahlo navzdol**, da boste rekonstituirano raztopino izvlekli v injekcijsko brizgo.
- **Če potrebujete le del celotne vsebine viale, s pomočjo skale na injekcijski brizgi preverite koliko rekonstituirane raztopine ste izvlekli, kot vam je to pokazal zdravnik ali medicinska sestra.**

Če v injekcijski brizgi kadar koli opazite zrak, zrak iztisnite nazaj v vialo.
- Medtem ko držite vialo obrnjeno na glavo, **nežno potrckajte po injekcijski brizgi**, da se bodo morebiti prisotni zračni mehurčki dvignili na vrh.
- **Pritiskajte potisni bat** počasi, dokler ne izginejo vsi zračni mehurčki.



- **Odvijte nastavek za vialo** skupaj z vialo.
- **Ne dotikajte se konice injekcijske brizge.** Če se konice injekcijske brizge dotaknete s prsti, jo lahko kontaminirate z mikrobi.



5. Injiciranje rekonstituirane raztopine

Zdravilo Refixia je sedaj pripravljeno za injiciranje v veno.

- Rekonstituirano raztopino injicirajte v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.
- Injicirajte počasi, v času od 1 do 3 minut.
- Zdravila Refixia ne mešajte z nobenim drugim zdravilom ali tekočino za intravensko infundiranje.

Injiciranje zdravila Refixia preko brezigelnih nastavkov za intravenske (i.v.) katetre

Opozorilo: Napolnjena injekcijska brizga je izdelana iz stekla in zasnovana tako, da je združljiva s standardnimi *luer-lock* nastavki. Nekateri brezigelni nastavki z notranjo konico niso združljivi z napolnjeno injekcijsko brizgo. Ta nezdržljivost lahko onemogoči aplikacijo zdravila in/ali povzroči poškodbo brezigelnega nastavka.

Injiciranje raztopine preko naprave za centralni venski dostop (CVAD – *Central Venous Access Device*), kot sta centralni venski kateter ali podkožni port:

- Uporabite čisto in aseptično (brezkužno) tehniko. Upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre za pravilno uporabo konektorja in naprave za centralni venski dostop.
- Pri injiciranju zdravila v napravo za centralni venski dostop boste za odvzem rekonstituirane (pripravljene) raztopine morda morali uporabiti sterilno 10-ml plastično injekcijsko brizgo. To morate storiti takoj po koraku J.
- Če je linijo naprave za centralni venski dostop pred injiciranjem zdravila Refixia ali po njem treba sprati, uporabite raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje.

Odstranjevanje

- **Po injiciranju varno zavržite** vso neporabljeno raztopino zdravila Refixia, injekcijsko brizgo z infuzijskim kompletom, vialo z nastavkom za vialo in drug odpadni material v skladu z navodili zdravnika ali farmacevta.

Nič od navedenega ne smete zavreči med običajne gospodinjske odpadke.



Pripomočkov pred odstranjevanjem ne razstavlajte.

Pripomočke uporabite le enkrat.