

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refixia 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Refixia 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. pegylowanego nonakogu beta*.
Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 125 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

Refixia 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. pegylowanego nonakogu beta*.
Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 250 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

Refixia 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. pegylowanego nonakogu beta*.
Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 500 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

Refixia 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. pegylowanego nonakogu beta*.
Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 750 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

*rekombinowany ludzki czynnik IX otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *chinese hamster ovary*, CHO), kowalencyjnie koniugowany z glikolem polietylenowym (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa.

Aktywność (wyrażana w j.m.) jest oznaczana za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia zgodnie z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność produktu Refixia wynosi około 144 j.m./mg białka.

Produkt leczniczy Refixia jest oczyszczonym rekombinowanym ludzkim czynnikiem IX (rFIX) zawierającym glikol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa, swoiście połączony z N-glikanami w peptydzie aktywującym rFIX. Po aktywacji produktu Refixia, peptyd aktywujący zawierający cząsteczkę glikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej 40 kDa odłącza się od cząsteczki naturalnego aktywnego czynnika IX. Główna sekwencja aminokwasowa rFIX w produkcie Refixia jest identyczna z allelem Ala148 ludzkiego osoczowego czynnika IX. W procesie hodowli komórek, oczyszczania, koniugacji czy tworzenia produktu leczniczego Refixia nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy proszek.

Przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

pH: 6,4.

Osmolalność: 272 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

Produkt leczniczy Refixia może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno przebiegać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia

Nie ma konieczności rutynowego monitorowania aktywności czynnika IX w celu dostosowywania dawki. W programie badań klinicznych dawka nie była dostosowywana. We wszystkich grupach wiekowych zaobserwowano średnią aktywność podstawową czynnika IX $\geq 15\%$; więcej szczegółów znajduje się w punkcie 5.2.

Ze względu na interferencję glikolu polietylenowego (PEG) w trakcie jednostopniowego testu krzepnięcia z różnymi odczynnikami aPTT, w razie konieczności monitorowania zaleca się stosowanie metody chromogennej (np. Rox Factor IX lub Biophen). Jeśli metoda chromogenna nie jest dostępna, zaleca się użycie jednostopniowego testu krzepnięcia z odczynnikiem aPTT (np. Cephascreen) przeznaczonego do stosowania z produktem Refixia. W przypadku zmodyfikowanych produktów zawierających czynniki długodziałające wiadomo, że wyniki jednostopniowego testu krzepnięcia zależą w dużej mierze od odczynnika aPTT i używanego standardu referencyjnego. W przypadku produktu Refixia niektóre odczynniki powodują niedoszacowanie (30–50%), podczas gdy większość odczynników zawierających krzemionkę powoduje przeszacowanie aktywności czynnika IX (o ponad 400%). W związku z tym należy unikać używania odczynników bazujących na krzemionce. Zaleca się korzystanie z laboratorium referencyjnego, jeśli metoda chromogenna ani kwalifikowany jednostopniowy test krzepnięcia nie są lokalnie dostępne.

Dawkowanie

Liczba jednostek podawanego czynnika IX wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyrażana jest procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w stosunku do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika IX w osoczu).

Profilaktyka

40 j.m./kg masy ciała raz na tydzień.

Dawki oraz odstępy pomiędzy podaniami powinny być dostosowane w oparciu o osiągnięte aktywności czynnika IX oraz indywidualną tendencję do występowania krwawień. Podsumowanie wartości aktywności progowych osiągniętych po podaniu dawki 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień w punkcie 5.2.

Pacjentom stosującym profilaktykę, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego schematu dawkowania raz na tydzień. Nie należy stosować dawki podwójnej.

Leczenie na żądanie

Dawkowanie produktu i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia. W Tabeli 1 znajdują się wskazówki dotyczące ustalania dawkowania w przypadku krwawień.

Tabela 1 Leczenie krwawień przy użyciu produktu Refixia

Stopień nasilenia krwawienia	Zalecana dawka produktu Refixia (j.m./kg m.c.)	Zalecenia dotyczące dawkowania
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej. Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	40	Zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki.
Ciężkie krwawienia lub krwawienia zagrażające życiu.	80	Można podać dodatkowe dawki po 40 j.m./kg m.c.

Zabiegi chirurgiczne

Stosowane dawki i odstęp między dawkami podczas zabiegów chirurgicznych zależą od procedury i lokalnych praktyk. Ogólne zalecenia zostały podane w Tabeli 2.

Tabela 2 Leczenie produktem Refixia podczas zabiegów chirurgicznych

Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka produktu Refixia (j.m./kg m.c.)	Zalecenia dotyczące dawkowania
Małe zabiegi chirurgiczne, włączając ekstrakcję zęba.	40	W razie konieczności można podawać dodatkowe dawki.
	80	Dawka w okresie przedoperacyjnym.

Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Zalecana dawka produktu Refixia (j.m./kg m.c.)	Zalecenia dotyczące dawkowania
Duże zabiegi chirurgiczne.	40	Należy rozważyć podanie dwóch powtórzonych dawek po 40 j.m./kg m.c. (w odstępie 1–3 dni) w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu chirurgicznym. W związku z długim okresem półtrwania produktu Refixia częstość dawkowania w okresie pooperacyjnym można zmniejszyć do jednego razu na tydzień po pierwszym tygodniu od ustania krwawienia i do momentu zagojenia rany.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawek dla dzieci są takie same jak dla dorosłych (więcej informacji dotyczących dzieci i młodzieży patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Refixia jest podawany we wlewie dożylnym (bolus) w ciągu kilku minut po rekonstytucji proszku do wstrzykiwań w rozpuszczalniku zawierającym histydynę. Szybkość podawania powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania, przy czym maksymalna szybkość wlewu wynosi 4 ml/min.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

W przypadku samodzielnego podawania lub podawania przez opiekuna niezbędne jest odpowiednie przeszkolenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona reakcja alergiczna na białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt Refixia. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem.

Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Wytworzenie inhibitora

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) przy użyciu odpowiednich testów biologicznych.

Istnieją doniesienia literaturowe wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX a reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjenci, u których występują reakcje alergiczne, powinni zostać poddani obserwacji pod kątem obecności inhibitora. U pacjentów, u których obecne są inhibitory czynnika IX, może występować zwiększone ryzyko anafilaksji przy kolejnym podaniu czynnika IX.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na produkty zawierające czynnik IX, początkowe podania czynnika IX powinny być wykonywane pod nadzorem medycznym, z możliwością zapewnienia właściwego leczenia na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych.

W przypadku wysokiej resztkowej aktywności czynnika IX, istnieje ryzyko wpływu na wynik podczas wykonywania zmodyfikowanego testu Bethesda w modyfikacji Nijmegen, w celu określenia aktywności inhibitora. Dlatego konieczny jest etap wstępnego nagrzewania lub zalecane jest wymywanie, aby zapewnić wykrycie inhibitorów o niskim mianie.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Z powodu możliwego ryzyka powikłań zakrzepowych podczas podawania tego produktu pacjentom z chorobami wątroby, po zabiegach chirurgicznych, noworodkom lub pacjentom obciążonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych lub z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) należy prowadzić nadzór kliniczny oraz wykonać odpowiednie badania w celu wykrycia wczesnych objawów zakrzepowych i koagulopatii ze zużycia. W każdej takiej sytuacji korzyści wynikające ze stosowania leku Refixia należy rozważyć z uwzględnieniem ryzyka tych powikłań.

Zdarzenie sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, leczenie za pomocą czynnika IX może zwiększać to ryzyko.

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeżeli wymagany jest centralny cewnik żylny (ang. *central venous access device*, CVAD), należy wziąć pod uwagę ryzyko powikłań związanych z CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu założenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Refixia zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. W przypadku stosowania kilku fiolek, należy wziąć pod uwagę całkowitą zawartość sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji między produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) a innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu czynnika IX na reprodukcję. Brak danych dotyczących stosowania czynnika IX u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią w związku z rzadkim występowaniem hemofilii B u kobiet. Z tego względu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią wyłącznie w przypadku bezwzględnej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Refixia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W rzadkich przypadkach po podaniu produktów zawierających rekombinowany czynnik IX obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu podania, dreszcze, uderzenia gorąca, pokrzywkę uogólnioną, bóle głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, częstoskurcz serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech). W niektórych przypadkach mogą one prowadzić do ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu). W niektórych przypadkach reakcje te uległy nasileniu do ciężkiej anafilaksji i wystąpiły w niewielkim odstępie czasu od wytworzenia inhibitorów czynnika IX (patrz również punkt 4.4). Zgłaszano występowanie zespołu nerczycowego w następstwie próby wywołania (indukcji) tolerancji immunologicznej u pacjentów chorych na hemofilię B, u których obecne są inhibitory czynnika IX i u których w przeszłości występowały reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko obserwowano pojawianie się przeciwciał skierowanych przeciwko białku chomika, powodujących reakcje nadwrażliwości.

U pacjentów z hemofilią B mogą pojawiać się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi IX, co może przejawiać się w postaci niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na podanie leku. W takich przypadkach zaleca się konsultację w specjalistycznym ośrodku leczenia hemofilii.

Z podawaniem produktów zawierających czynnik IX związane jest potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przy czym ryzyko jest większe w przypadku produktów o niskiej czystości. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o niskiej czystości związane było z przypadkami wystąpienia zawału mięśnia sercowego, zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepowego zapalenia żył i zatorowości płucnej. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o wysokiej czystości, takich jak Refixia, rzadko wiąże się z występowaniem takich działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela została opracowana zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA (Klasyfikacja układów i narządów. Termin preferowany).

Częstość występowania została zdefiniowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uporządkowane są według zmniejszającej się ciężkości zdarzeń.

W ukończonych badaniach klinicznych produkt leczniczy Refixia stosowało ogółem 115 pacjentów uprzednio leczonych (PUL) oraz 54 pacjentów uprzednio nieleczonych (PUN) z umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B przez łącznie 543 pacjentolat.

Tabela 3 Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynnika IX	Często*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna	Często Często*
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd** Wysypka	Często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Uderzenia gorąca Reakcje w miejscu podania***	Często Niezbyt często Często

*Częstość w oparciu o występowanie w badaniu z udziałem PUN (N=54).

**Świąd obejmuje świąd i swędzenie uszu.

***Do reakcji w miejscu podania zalicza się ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu podania wlewu, obrzęk w miejscu podania, zaczerwienienie w miejscu podania i wysypkę w miejscu podania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowania czynnika IX i reakcji anafilaktycznych nie obserwowano u pacjentów uprzednio leczonych (PUL), dlatego częstość występowania została oceniona w oparciu o badanie z udziałem 54 pacjentów uprzednio nieleczonych (PUN). W tym badaniu, zahamowanie czynnika IX wystąpiło u 4/54 pacjentów (8%), a reakcja anafilaktyczna wystąpiła u 1/54 pacjentów (2%), dlatego zdarzenia te zaklasyfikowano do występujących często. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła u pacjenta, u którego rozwinęło się też zahamowanie czynnika IX.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych występujących u dzieci jest podobna jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przedawkowania produktu maksymalnie do 169 j.m./kg m.c. Nie zgłoszono występowania objawów związanych z przedawkowaniem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, kod ATC: B02BD04.

Mechanizm działania

Refixia jest oczyszczonym rekombinowanym ludzkim czynnikiem IX (rFIX), zawierającym połączony z białkiem glikol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa. Średnia masa cząsteczkowa produktu Refixia wynosi około 98 kDa, a masa cząsteczkowa samego fragmentu białkowego wynosi 56 kDa. Po aktywacji produktu Refixia, peptyd aktywujący zawierający cząsteczkę glikolu polietylenowego o masie cząsteczkowej 40 kDa odłącza się od cząsteczki naturalnego aktywnego czynnika IX.

Czynnik IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu. Jest to syntetyzowany w wątrobie czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa oraz przez kompleks złożony z czynnika VII i czynnika tkankowego. Aktywowany czynnik IX, w skojarzeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i powstaje skrzep. Hemofilia B jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżona aktywność czynnika IX, w wyniku czego dochodzi do nasilonych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą pojawiać się samoistnie albo w wyniku urazów lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne prowadzi do zwiększenia aktywności czynnika IX w osoczu, wskutek czego dochodzi do czasowego wyrównania niedoboru czynnika i zmniejszenia skłonności do krwawień.

Skuteczność kliniczna

W ramach programu badań klinicznych przeprowadzono jedno badanie fazy I oraz pięć wieloośrodkowych badań fazy III bez grupy kontrolnej. U wszystkich pacjentów występowała ciężka (aktywność czynnika IX < 1%) lub umiarkowanie ciężka (aktywność czynnika IX ≤ 2%) postać hemofilii B.

Należy zaznaczyć, że nie jest możliwe porównanie wartości rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annual bleeding rate*, ABR) w przypadku stosowania różnych koncentratów czynnika ani w różnych badaniach klinicznych.

Profilaktyka

U stu jeden pacjentów uprzednio leczonych oraz uprzednio nieleczonych ze wszystkich grup wiekowych stosowano profilaktycznie dawkę 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień, przy czym u 40 (40%) spośród tych pacjentów nie stwierdzono żadnych krwawień (patrz poniżej).

Badanie główne

W badaniu głównym wzięło udział 74 pacjentów uprzednio leczonych (PUL) w wieku młodzieńczym (13–17 lat) i dorosłych (18–65 lat). W ramach badania jedna grupa leczona metodą otwartej próby przyjmowała produkt na żądanie (doraźnie) przez około 28 tygodni natomiast w dwóch grupach stosowano leczenie profilaktyczne metodą pojedynczej ślepej próby, podając dawkę 10 j.m./kg m.c. lub 40 j.m./kg m.c. raz w tygodniu przez około 52 tygodnie. Po porównaniu wyników leczenia dawką 10 j.m./kg m.c. i dawką 40 j.m./kg m.c. stwierdzono, że wskaźnik krwawień w ujęciu rocznym (95% CI: 5%; 73%) był o 49% niższy w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 40 j.m./kg m.c. niż w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 j.m./kg m.c. ($p < 0,05$).

Mediana (przedział międzykwartylowy, IQR) rocznego wskaźnika krwawień (ang. *annual bleeding rate*, ABR) ogółem u pacjentów (w wieku 13–65 lat) leczonych profilaktycznie dawką 40 j.m./kg m.c. podawaną raz w tygodniu wyniosła 1,04 (0,00; 4,01), natomiast roczny wskaźnik krwawień pourazowych wyniósł 0,00 (0,00; 2,05), roczny wskaźnik krwawień dostawowych wyniósł 0,97 (0,00; 2,07), a roczny wskaźnik samoistnych krwawień wyniósł 0,00 (0,00; 0,99).

W tym głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym, u 16 spośród 29 pacjentów w grupie leczonej profilaktycznie dawką 40 j.m./kg m.c. odnotowano 70 przypadków krwawień występujących w okresie między dawkami. Całkowity wskaźnik powodzenia leczenia w przypadku krwawień występujących między dawkami wyniósł 97,1% (67 z 69 ocenianych krwawień). W sumie 69 (98,6%) z 70 przypadków krwawień leczono, podając jedno wstrzyknięcie. Łagodne lub umiarkowane krwawienia leczono produktem Refixia w dawce 40 j.m./kg m.c.

Z grupy 29 pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym wybrano 13 osób z 20 stawami docelowymi leczonych przez rok dawką profilaktyczną 40 j.m./kg m.c. podawaną raz w tygodniu. Pod koniec badania osiemnaście z tych 20 stawów (90%) zaprzestano uznawać za stawy docelowe.

Leczenie na żądanie

W badaniu głównym istniało niezrandomizowane ramię, w którym 15 pacjentów leczono podawaną na żądanie dawką 40 j.m./kg m.c. w przypadku łagodnych lub umiarkowanych krwawień a dawką 80 j.m./kg m.c. w przypadku ciężkich krwawień. Całkowity wskaźnik powodzenia (określony jako doskonały lub dobry) leczenia krwawień wyniósł 95%, przy czym 98% krwawień leczono podając jedno lub dwa wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Pacjenci uprzednio leczeni (PUL)

Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy prowadzone metodą otwartej próby, z jednym ramieniem terapeutycznym, niekontrolowane, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Refixia w profilaktyce oraz leczeniu krwawień. W fazie głównej tego pediatrycznego badania PUL, 25 pacjentów wyjściowo włączonych w wieku od 0 do 12 lat otrzymywało zwykle stosowaną dawkę profilaktyczną produktu leczniczego Refixia 40 j.m./kg raz na tydzień przez 52 tygodnie. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe: 12 pacjentów w wieku od 0 do 6 lat oraz 13 pacjentów w wieku od 7 do 12 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody na udział w badaniu. Dwudziestu dwóch pacjentów kontynuowało swój udział w fazie rozszerzonej badania i wśród nich, 12 pacjentów otrzymało do 8 lat rutynowego leczenia profilaktycznego. Główne wyniki oceniające skuteczność leczenia u pacjentów ≤ 12 lat oddzielne dla fazy głównej i rozszerzonej badania podsumowano w Tabeli 4 w zależności od wieku pacjenta w momencie randomizacji.

Tabela 4: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w badaniu pediatrycznym PUL – Faza główna i rozszerzona

	Faza główna		Faza rozszerzona	
Wiek pacjenta	≤ 6 lat N=12	7-12 lat N=13	≤ 6 lat N=11	7-12 lat N=11
Średni czas leczenia (lata)	1,05	1,27	7,71	6,85
ABR ogółem				
Średnia oszacowana z zastosowaniem rozkładu Poissona (95% CI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Ze względu na długi czas trwania badania kilku pacjentów przekroczyło granice wieku danej grupy, a 10 pacjentów, którzy zostali początkowo włączeni w wieku ≤ 6 lat, włączono do kategorii wiekowej 7-12 lat. W grupie pacjentów w wieku 7-12 lat, 10 pacjentów przeszło do grupy wiekowej 13-17 lat. Spośród nich, 3 pacjentów następnie przeszło do grupy wiekowej ≥ 18 lat. Uwzględniając rzeczywisty wiek, łącznie dla fazy głównej i rozszerzonej badania, mediana/szacowanie z zastosowaniem rozkładu Poissona ABR ogółem to: 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) u pacjentów ≤ 6 lat oraz 0,52/0,92 (95% CI: 0,47; 1,78) u pacjentów w wieku 7-12 lat. Mediana/szacowanie z zastosowaniem rozkładu Poissona ABR to: 0,00/0,20 (95% CI: 0,09; 0,47) oraz 0,00/0,22 (95% CI: 0,05; 0,92) dla krwawień samoistnych, a dla krwawień w wyniku urazów: 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) oraz 0,33/0,64 (95% CI: 0,31; 1,31) odpowiednio u pacjentów ≤ 6 lat i u pacjentów w wieku 7-12 lat. Powodzenie leczenia (zdefiniowane jako doskonała lub dobra odpowiedź) została potwierdzona w 88,6% i 92,0% epizodów krwawienia, które wystąpiły podczas stosowania profilaktyki odpowiednio u pacjentów ≤ 6 lat i pacjentów w wieku 7-12 lat. U czterech z 25 pacjentów (16%) nie wystąpiły żadne krwawienia podczas trwania całego badania. Średnie roczne zużycie produktu leczniczego w profilaktyce wynosiło 2209,3 (SD: 79,3) j.m./kg oraz 2324,9 (SD: 83,5) j.m./kg odpowiednio dla pacjentów w wieku ≤ 6 lat i pacjentów w wieku 7-12 lat. Na początku badania u 2 pacjentów zgłoszono docelowe stawy, które podczas trwania fazy głównej badania przestano uważać za docelowe. Podczas trwania badania u żadnego z pacjentów nie rozwinęły się nowe docelowe stawy.

Pacjenci uprzednio nieleczeni (PUN)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Refixia w profilaktyce oraz leczeniu krwawień było oceniane w wieloośrodkowym, niekontrolowanym badaniu III fazy, prowadzonym metodą otwartej próby, z jednym ramieniem terapeutycznym. Spośród 54 pacjentów stosujących produkt leczniczy Refixia (w wieku < 6 lat), 47 pacjentów (87%) ukończyło fazę główną, a 42 pacjentów (77,8%) ukończyło fazę rozszerzoną. Główne wyniki oceniające skuteczność leczenia oddzielne dla fazy głównej i rozszerzonej badania podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w badaniu pediatrycznym PUN – Faza główna i rozszerzona

	Faza główna N=51	Faza rozszerzona N=46
Średni czas leczenia (lata)	0,78	3,34
ABR ogółem		
Średnia oszacowana z zastosowaniem rozkładu Poissona (95% CI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

Mediana ABR ogółem to 0,00 dla fazy głównej i 0,20 dla fazy rozszerzonej dla krwawień samoistnych, w wyniku urazów oraz dla krwawień do stawów. W fazie głównej i rozszerzonej badania

mediana/szacowanie z zastosowaniem rozkładu Poissona ABR to: 0,33/0,71 (95% CI: 0,41; 1,22) w profilaktyce pacjentów uprzednio nieleczonych (PUN). ABR oszacowany z zastosowaniem rozkładu Poissona wynosił podczas trwania badania 0,13 (95% CI: 0,05; 0,37) oraz 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98) odpowiednio dla krwawień samoistnych oraz dla krwawień w wyniku urazów (mediana ABR wynosiła 0 w obu przypadkach). 47,8% pacjentów uprzednio nieleczonych (PUN) nie doświadczyło krwawień. Podczas trwania badania u żadnego z pacjentów pediatrycznych nie rozwinęły się docelowe stawy. Spośród 200 krwawień, 194 (97,0%) było skutecznie leczonych z dobrym lub bardzo dobrym wynikiem, a 182 (91,0%) było leczonych za pomocą 1 wstrzyknięcia. Spośród 194 skutecznie leczonych krwawień, 92,8% wymagało podania tylko jednego wstrzyknięcia produktu leczniczego Refixia w celu osiągnięcia skutecznego leczenia.

Całkowita skuteczność hemostatyczna

Łagodne lub umiarkowane krwawienia leczono produktem Refixia w dawce 40 j.m./kg m.c., a ciężkie krwawienia dawką 80 j.m./kg m.c., w przypadku gdy jedno krwawienie uznano za ciężkie. Całkowita skuteczność hemostatyczna była oceniana przez pacjenta lub jego opiekuna (w przypadku leczenia prowadzonego w warunkach domowych) albo przez badacza w ośrodku badawczym (w przypadku leczenia prowadzonego pod nadzorem fachowego personelu medycznego) w 4-punktowej skali: doskonała, dobra, umiarkowana lub słaba.

Całkowity wskaźnik powodzenia (określony jako doskonały lub dobry) leczenia krwawień u pacjentów uprzednio leczonych wyniósł 91,6% (645 z 704). Spośród 704 leczonych przypadków krwawień występujących u 85 (80,9%) ze 105 pacjentów, 608 (86,4%) ustąpiło po podaniu 1 wstrzyknięcia, a 72 (10,2%) po 2 wstrzyknięciach produktu leczniczego Refixia.

Wskaźnik powodzenia i dawka wymagana w leczeniu krwawień były niezależne od umiejscowienia krwawienia. Wskaźnik powodzenia w leczeniu krwawień nie zależał również od tego, czy krwawienie wystąpiło po urazie, czy było samoistne.

Zabiegi chirurgiczne

W pięciu badaniach, z których jedno dedykowano ocenie zabiegów chirurgicznych, przeprowadzono w sumie 20 dużych i 105 małych zabiegów chirurgicznych. W tych badaniach działanie hemostatyczne produktu leczniczego Refixia w czasie operacji potwierdzono na podstawie wskaźnika powodzenia wynoszącego 100% podczas 20 dużych zabiegów chirurgicznych. Wszystkie oceniane małe zabiegi zakończyły się powodzeniem.

W badaniu dedykowanym ocenie zabiegów chirurgicznych, w analizie skuteczności uwzględniono 13 dużych zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u 13 pacjentów uprzednio leczonych, dorosłych i młodzieży. Wykonano 9 operacji ortopedycznych, 1 operację przewodu pokarmowego i 3 operacje w obrębie jamy ustnej. Pacjentom podano 1 wstrzyknięcie w dawce 80 j.m./kg m.c. przed zabiegiem w dniu operacji, a po operacji otrzymywali dawki 40 j.m./kg m.c. Podana przed operacją dawka produktu Refixia wynosząca 80 j.m./kg m.c. była skuteczna i żaden pacjent nie wymagał dodatkowych dawek w dniu zabiegu. W okresie od 1. do 6. dnia po operacji i od 7. do 13. dnia po operacji mediana liczby podanych pacjentom dodatkowych dawek 40 j.m./kg m.c. wyniosła odpowiednio 2,0 i 1,5. Średnie całkowite zużycie produktu leczniczego Refixia w trakcie i po operacji wyniosło 241 j.m./kg m.c. (zakres: 81–460 j.m./kg m.c.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W porównaniu z niezmodyfikowanym czynnikiem IX okres półtrwania produktu leczniczego Refixia jest przedłużony. Wszystkie badania dotyczące farmakokinetyki produktu Refixia zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów uprzednio leczonych z hemofilią B (czynnik IX $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza wykonywano przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia.

Parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów dorosłych i młodzieży przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Parametry farmakokinetyczne produktu Refixia (40 j.m./kg m.c.) w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów dorosłych i młodzieży PUL (średnia geometryczna (CV%))

Parametr farmakokinetyczny	13–17 lat N=3	≥ 18 lat N=6
Okres półtrwania ($t_{1/2}$) (godziny)	103 (14)	115 (10)
Odzysk przyrostowy (ang. <i>incremental recovery</i> , IR) (j.m./ml na j.m./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> , AUC) _{0–168 godz.} (j.m.*godz./ml)	91 (22)	93 (15)
Klirens (CL) (ml/godz./kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Średni czas obecności leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i> , MRT) (godziny)	144 (15)	158 (10)
Objętość dystrybucji (V_{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Aktywność czynnika IX oznaczana 168 godzin po podaniu (j.m./ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klirens = klirens skorygowany względem masy ciała; odzysk przyrostowy = odzysk przyrostowy oznaczany 30 min po podaniu; objętość dystrybucji = objętość dystrybucji skorygowana względem masy ciała w stanie równowagi dynamicznej. CV (ang. *coefficient of variation*) = współczynnik zmienności.

U wszystkich pacjentów, u których oceniano parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dynamicznej, aktywność czynnika IX oznaczana 168 godzin po podaniu cotygodniowej dawki 40 j.m./kg m.c. przekraczała 0,24 j.m./ml.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Refixia po podaniu pojedynczej dawki wymieniono w Tabeli 7 według wieku.

Tabela 7 Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Refixia (40 j.m./kg m.c.) po podaniu pojedynczej dawki u PUL według wieku (średnia geometryczna (CV%))

Parametr farmakokinetyczny	0–6 lat N=12	7–12 lat N=13	13–17 lat N=3	≥ 18 lat N=6
Okres półtrwania ($t_{1/2}$) (godziny)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Odzysk przyrostowy (ang. <i>incremental recovery</i> , IR) (j.m./ml na j.m./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Pole pod krzywą (AUC_{inf}) (j.m.*godz./ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klirens (CL) (ml/godz./kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Średni czas obecności leku w organizmie (ang. <i>mean residence time</i> , MRT) (godziny)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

Parametr farmakokinetyczny	0–6 lat N=12	7–12 lat N=13	13–17 lat N=3	≥ 18 lat N=6
<i>mean residence time, MRT)</i> (godziny)				
Objętość dystrybucji (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Aktywność czynnika IX oznaczana 168 godzin po podaniu (j.m./ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klirens = klirens skorygowany względem masy ciała; odzysk przyrostowy = odzysk przyrostowy oznaczany 30 min po podaniu; objętość dystrybucji = objętość dystrybucji skorygowana względem masy ciała w stanie równowagi dynamicznej. CV (ang. *coefficient of variation*) = współczynnik zmienności.

Zgodnie z oczekiwaniami, wartość klirensu skorygowana względem masy ciała była większa u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. W trakcie badań klinicznych modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży nie była konieczna.

W Tabeli 8 podano średnie wartości aktywności progowych w przedziale dawkowania w stanie równowagi dynamicznej; ustalone na podstawie oznaczeń wszystkich próbek pobieranych przed podaniem dawki produktu co 8 tygodni w stanie równowagi dynamicznej u wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień.

Tabela 8 Średnia z aktywności progowych w przedziale dawkowania* produktu Refixia (40 j.m./kg m.c.) w stanie równowagi dynamicznej

	0–6 lat (PUL) N=12	7–12 lat (PUL) N=13	13–17 lat (PUL) N=9	18–65 lat (PUL) N=20	0-5 lat (PUN) N=51
Szacunkowe średnie aktywności progowe w przedziale dawkowania czynnika IX w j.m./ml (95% CI)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

*Aktywności progowe w przedziale dawkowania czynnika IX = aktywność czynnika IX oznaczana przed podaniem następnej dawki tygodniowej (5 do 10 dni po podaniu poprzedniej dawki) w stanie równowagi dynamicznej.

Parametry farmakokinetyczne produktu oceniano u 16 pacjentów dorosłych i w wieku młodzieńczym, spośród których 6 miało prawidłową masę ciała (BMI 18,5–24,9 kg/m²), a 10 miało nadwagę (BMI 25–29,9 kg/m²). Nie zaobserwowano żadnych oczywistych różnic w zakresie profilu farmakokinetycznego między osobami o prawidłowej masie ciała a pacjentami z nadwagą.

W badaniu pediatrycznym PUL i PUN, średnie aktywności progowe w przedziale dawkowania czynnika IX w stanie równowagi dynamicznej mieściły się w zakresie odpowiadającym łagodnej hemofilii (tj. 0,05–0,4 j.m./ml), niezależnie od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badanie neurotoksyczności na młodych zwierzętach w celu oceny potencjalnej neurotoksyczności produktu leczniczego Refixia, podawanego dożylnie w dawce 120-1 200 j.m./kg/dwa razy w tygodniu niedojrzałym samcom szczurów w wieku od 3 do 13 tygodni (co odpowiada wiekowi od 2 do 16 lat u ludzi), po którym następował 13-tygodniowy okres bez leczenia. Dawki były od 6 do 60 razy większe niż tygodniowa dawka lecznicza 40 j.m./kg. Glikol polietylenowy (PEG) wykryto metodą barwienia immunohistochemicznego w splocie naczyniówkowym, przysadce mózgowej, narządach okołokomorowych i neuronach ruchowych czaszki. Podawanie produktu leczniczego Refixia młodym szczurom nie wywoływało żadnych czynnościowych ani patologicznych reakcji, co oceniano za pomocą testów neurobehawioralnych/neurokognitywnych, wliczając aktywność ruchową, funkcję czuciową, uczenie się i pamięć, a także wzrost, dojrzewanie płciowe i płodność.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp obserwowano łagodne i przemijające drżenie ciała 3 godziny po podaniu dawki, utrzymujące się przez 1 godzinę. Drżenia te obserwowano w przypadku stosowania produktu Refixia w bardzo dużych dawkach (3750 j.m./kg m.c.), przekraczających ponad 90-krotnie dawkę kliniczną (40 j.m./kg m.c.). Nie ustalono mechanizmu leżącego u podłoża tego drżenia. W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków występowania drżenia.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp, nie ujawniają zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp w komórkach nabłonka spłotu naczyniówkowego w mózgu wykryto, metodą barwienia immunohistochemicznego, obecność glikolu polietylenowego (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa. Nie towarzyszyły temu cechy uszkodzenia tkanek ani nieprawidłowe objawy kliniczne.

W badaniach dystrybucji i wydalania u myszy i szczurów wykazano, że fragment produktu Refixia, glikol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa jest szeroko dystrybuowany oraz eliminowany z narządów, oraz wydalany z osocza wraz z moczem (42–56%) i odchodami (28–50%). Na podstawie danych wzorcowych w badaniach dystrybucji wykorzystujących obserwowane okresy półtrwania (15–49 dni) w tkankach szczurów, fragment glikolu polietylenowego (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa osiąga stan równowagi we wszystkich tkankach ludzkich w trakcie 1–4,5 lat leczenia.

Współczynniki ekspozycji na PEG w splocie naczyniówkowym, mierzone u zwierząt przy poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) w porównaniu z przewidywaną kliniczną ekspozycją na PEG, wahały się od 5-krotnego w badaniu neurotoksyczności na młodych szczurach do 6-krotnego w 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań u zwierząt dotyczących oceny potencjalnego działania rakotwórczego produktu Refixia, badań genotoksyczności ani badań dotyczących określenia wpływu produktu Refixia na płodność, rozród czy rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek
Histydyna
Sacharoza (E 473)
Polisorbat 80 (E 433)
Mannitol (E 421)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) (E 524)
Kwas solny (do dostosowania pH) (E 507)

Rozpuszczalnik

Histydyna
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) (E 524)
Kwas solny (do dostosowania pH) (E 507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani nie rozpuszczać w roztworach do przygotowywania wlewów innych niż dołączony do opakowania rozpuszczalnik zawierający histydynę, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowanie

30 miesięcy. W okresie ważności produkt Refixia można przechowywać w temperaturze do 30 °C przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 1 rok. Po wyjęciu produktu z lodówki nie należy go do niej ponownie wkładać. Należy wpisać datę rozpoczęcia przechowywania leku w temperaturze pokojowej na opakowaniu zewnętrznym produktu.

Po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu przechowywanego przez 24 godziny w lodówce (2 °C – 8 °C) i przez 4 godziny w temperaturze pokojowej (≤ 30 °C) w miejscu chronionym przed światłem.

Aby zachować czystość mikrobiologiczną, roztwór należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik odpowiada za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem. Zwykle zaleca się, aby czas przechowywania produktu w temperaturze pokojowej (≤ 30 °C) nie przekraczał 4 godzin, a w lodówce (2 °C – 8 °C) 24 godzin, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zweryfikowanych warunkach aseptycznych. Produkt leczniczy po rekonstytucji należy przechowywać w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze pokojowej oraz warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę szklaną (typu I) z proszkiem, zamkniętą korkiem z chlorobutyłu,
- 1 jałowy łącznik fiolki służący do rozpuszczenia produktu,
- 1 ampułkostrzykawkę zawierającą 4 ml rozpuszczalnika z histydyną, z blokadą cofania tłoka (z polipropylenu), gumowym tłokiem (z bromobutyłu) i nasadką zabezpieczającą końcówkę ampułkostrzykawki z korkiem (z bromobutyłu),
- 1 tłok (z polipropylenu).

Wielkość opakowania: 1

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Refixia należy podawać dożylnie po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku zawartym w ampułkostrzykawce. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez widocznych cząstek stałych. Przed podaniem ocenić wzrokowo, czy rozpuszczony produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy. Nie stosować roztworu, jeśli jest mętny lub znajdują się w nim cząstki nierozpuszczone. Produkt leczniczy po rekonstytucji należy przechowywać w fiołce.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz ulotka dołączona do opakowania.

Szybkość podawania powinna być ustalona w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi komfort stosowania, przy czym maksymalna szybkość wlewu wynosi 4 ml/min.

Potrzebne będą także: zestaw do podawania (igła motylkowa i cewnik), sterylne gaziki nasączone alkoholem, gaziki i plastry. Opakowanie Refixia nie zawiera tych wyrobów medycznych.

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Usuwanie produktu

Po wykonaniu wstrzyknięcia należy w bezpieczny sposób usunąć ampułkostrzykawkę z zestawem do wlewu oraz fiolkę z przymocowanym łącznikiem fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): W celu zbadania potencjalnych skutków akumulacji glikolu polietylenowego (PEG) w splocie naczyniówkowym w mózgu i innych tkankach/narządach, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, obejmujące dane z rejestru chorych na hemofilię, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Przedłożenie wyników badania: Q2-2028

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refixia 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

pegylowany nonakog beta
(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Proszek: 500 j.m. pegylowanego nonakogu beta (około 125 j.m./ml po rekonstytucji),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbat 80, mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny.

Rozpuszczalnik: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem, 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, 1 tłok i 1 łącznik fiołki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, po rekonstytucji

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 1 rok. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: _____

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1193/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Refixia 500 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Refixia 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

pegylowany nonakog beta

iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refixia 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

pegylowany nonakog beta
(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Proszek: 1000 j.m. pegylowanego nonakogu beta (około 250 j.m./ml po rekonstytucji),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbit 80, mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny.

Rozpuszczalnik: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem, 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, 1 tłok i 1 łącznik fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, po rekonstytucji

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 1 rok. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: _____

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1193/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Refixia 1000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Refixia 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
pegylowany nonakog beta
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m.

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refixia 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

pegylowany nonakog beta
(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Proszek: 2000 j.m. pegylowanego nonakogu beta (około 500 j.m./ml po rekonstytucji),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbat 80, mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny.

Rozpuszczalnik: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem, 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, 1 tłok i 1 łącznik fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, po rekonstytucji

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 1 rok. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: _____

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1193/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Refixia 2000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Refixia 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
pegylowany nonakog beta
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m.

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refixia 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

pegylowany nonakog beta
(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Proszek: 3000 j.m. pegylowanego nonakogu beta (około 750 j.m./ml po rekonstytucji),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek:

sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbat 80, mannitol, sodu wodorotlenek, kwas solny.

Rozpuszczalnik: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera: 1 fiolkę z proszkiem, 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, 1 tłok i 1 łącznik fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, po rekonstytucji

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 1 rok. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: _____

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1193/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Refixia 3000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Refixia 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
pegylowany nonakog beta
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m.

6. INNE

Novo Nordisk A/S

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulkostrzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla Refixia

Roztwór histydyny

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Refixia 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Refixia 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
pegylowany nonakog beta

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Refixia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refixia
3. Jak stosować lek Refixia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Refixia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Refixia i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Refixia

Refixia zawiera substancję czynną pegylowany nonakog beta. Jest to czynnik IX w wersji o przedłużonym działaniu. Czynnik IX jest białkiem naturalnie występującym we krwi, pomagającym w zatrzymaniu krwawienia.

W jakim celu stosuje się lek Refixia

Lek Refixia jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX) we wszystkich grupach wiekowych.

U pacjentów z hemofilią B, czynnik IX nie jest obecny w organizmie lub nie działa prawidłowo. Refixia zastępuje nieprawidłowy czynnik IX lub uzupełnia jego brak, biorąc udział w tworzeniu skrzepu w miejscu krwawienia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refixia

Kiedy nie stosować leku Refixia

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent jest uczulony na białka chomika.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

Istotne jest, by prowadzić rejestr numerów zastosowanych serii leku Refixia. Dlatego zaleca się, aby przy każdym podaniu leku Refixia zapisać datę oraz numer serii (który znajduje się na opakowaniu po „Nr serii”) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Reakcje alergiczne i powstanie inhibitorów

W rzadkich przypadkach istnieje ryzyko wystąpienia nagłej i ciężkiej reakcji alergicznej (np. reakcji anafilaktycznej) na lek Refixia. Należy przerwać podawanie leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić na oddział ratunkowy w razie wystąpienia objawów reakcji alergicznej, takich jak: wysypka, pokrzywka, bąble, świąd dużej powierzchni skóry, zaczerwienienie i (lub) obrzęk warg, języka, twarzy lub rąk, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, błąd, zimna skóra, szybka akcja serca i (lub) zawroty głowy.

Może być konieczne natychmiastowe podjęcie leczenia w przypadku wystąpienia tych objawów. Lekarz może także zlecić wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia, czy u pacjenta nie wytworzyły się inhibitory czynnika IX (przeciwciała neutralizujące) skierowane przeciwko lekowi, ze względu na możliwość ich powstania wraz z wystąpieniem reakcji alergicznej. Obecność takich inhibitorów wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia nagłych i ciężkich reakcji alergicznych (np. reakcji anafilaktycznej) podczas podawania czynnika IX w przyszłości.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych podczas stosowania czynnika IX leczenie lekiem Refixia należy rozpocząć w obecności lekarza lub w placówce medycznej, gdzie w razie potrzeby możliwe będzie zapewnienie pacjentowi właściwej opieki medycznej.

Jeśli krwawienia nie uda się zatrzymać w przewidywanym czasie lub jeśli konieczne jest istotne zwiększenie ilości leku Refixia potrzebnej do zatrzymania krwawienia, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz zleci wykonanie badań krwi, aby sprawdzić, czy nie doszło do powstania inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) skierowanych przeciwko lekowi Refixia. Ryzyko powstania inhibitorów jest największe u osób, które uprzednio nie stosowały leków zawierających czynnik IX, zwykle u małych dzieci.

Powstawanie zakrzepów

Jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ w czasie stosowania leku Refixia ryzyko powstania zakrzepów jest zwiększone, gdy:

- u pacjenta niedawno wykonano operację
- u pacjenta występuje inna poważna choroba, np. choroba wątroby, serca lub choroba nowotworowa
- u pacjenta występują czynniki ryzyka choroby serca, np. wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub otyłość, albo pacjent pali papierosy.

Zaburzenia nerek (zespół nerczycowy)

W rzadkich przypadkach istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń nerek zwanych „zespołem nerczycowym” po podaniu czynnika IX w dużych dawkach u pacjentów z hemofilią B, u których obecne są inhibitory czynnika IX i u których w przeszłości występowały reakcje alergiczne.

Problemy związane z cewnikiem żylnym

U osób, u których założono centralny cewnik żylny (ang. *central venous access device*, CVAD), w miejscu wprowadzenia cewnika może dojść do rozwoju zakażenia lub powstania zakrzepów krwi.

Lek Refixia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Refixia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Refixia nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Refixia zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. W przypadku stosowania kilku fiolek, należy wziąć pod uwagę całkowitą zawartość sodu.

3. Jak stosować lek Refixia

Leczenie lekiem Refixia zostanie rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią B. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku Refixia należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz obliczy dawkę właściwą dla danego pacjenta. Zależy ona od masy ciała pacjenta oraz wskazania do podania leku.

Profilaktyka krwawień

Dawka leku Refixia wynosi zwykle 40 jednostek międzynarodowych (j.m.) na kilogram masy ciała, podawana w jednym cotygodniowym wstrzyknięciu. Lekarz może ustalić inną dawkę lub zmienić częstotliwość podawania leku, w zależności od potrzeb pacjenta.

Leczenie krwawień

Dawka leku Refixia wynosi zwykle 40 jednostek międzynarodowych (j.m.) na kilogram masy ciała. W zależności od umiejscowienia i nasilenia krwawienia mogą być potrzebne większe dawki (80 j.m./kg m.c.) lub dodatkowe wstrzyknięcia. Należy omówić z lekarzem wielkość dawki i liczbę potrzebnych wstrzyknięć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Refixia może być stosowany u dzieci i młodzieży w każdym wieku. Dawka stosowana u dzieci i młodzieży jest obliczana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

Sposób podawania leku Refixia

Lek Refixia jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, które po zmieszaniu (rekonstytucji) tworzą roztwór podawany we wstrzyknięciu dożylnym. Dokładniejsze informacje podano w punkcie „Instrukcja stosowania leku Refixia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Refixia

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Refixia należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli konieczne jest istotne zwiększenie ilości leku Refixia potrzebnej do zatrzymania krwawienia, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Więcej informacji znajduje się w punkcie 2 „Reakcje alergiczne i powstanie inhibitorów”.

Pominięcie zastosowania leku Refixia

W przypadku pominięcia dawki należy ją zastosować natychmiast, gdy się sobie o tym przypomni. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Refixia

Po przerwaniu stosowania leku Refixia pacjent może nie być już chroniony przed krwawieniami lub istniejące krwawienie może się u niego nie zatrzymać. Nie należy przerywać stosowania leku Refixia bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić reakcje alergiczne.

Jeżeli wystąpi nagła i ciężka reakcja alergiczna (np. reakcja anafilaktyczna), należy natychmiast przerwać podawanie leku. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić na oddział ratunkowy w razie wystąpienia wczesnych objawów ciężkiej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej), np.:

- problemów z przełykaniem lub oddychaniem
- duszności lub świszczącego oddechu
- ucisku w klatce piersiowej
- zaczerwienienia i/lub obrzęku warg, języka, twarzy lub rąk
- wysypki, pokrzywki, bąbli, świądu
- bladej, zimnej skóry, szybkiej akcji serca i (lub) zawrotów głowy (niskiego ciśnienia krwi).

U dzieci, które nie były uprzednio leczone czynnikiem IX, wytworzenie inhibitorów (patrz punkt 2) może zdarzyć się często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów). W tej sytuacji lek może przestać odpowiednio działać, a krwawienie u dziecka może się utrzymywać. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Podczas stosowania leku Refixia obserwowane były następujące działania niepożądane:

Często występujące działania niepożądane (dotyczy mniej niż 1 na każde 10 osób)

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość). Mogą mieć przebieg ciężki i zagrażający życiu (reakcje anafilaktyczne)
- swędzenie (świąd)
- reakcje w miejscu podania
- nudności
- uczucie zmęczenia
- wysypka
- u dzieci, które nie były uprzednio leczone czynnikiem IX: przeciwciała neutralizujące (inhibitory), reakcje anafilaktyczne.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (dotyczy mniej niż 1 na każde 100 osób)

- kołatanie serca
- uderzenia gorąca.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Refixia

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Refixia po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym oraz na etykietach fiolki i ampułkostrzykawki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek Refixia może zostać wyjęty z lodówki na maksymalny okres 1 roku i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30 °C). Na opakowaniu zewnętrznym należy zapisać datę wyjęcia leku Refixia z lodówki i umieszczenia w temperaturze pokojowej. Ten nowy termin ważności nie może przekroczyć wspomnianego wcześniej terminu ważności znajdującego się na kartonowym opakowaniu zewnętrznym. Jeżeli lek nie zostanie zużyty przed upływem nowego terminu ważności, powinien zostać wyrzucony. Nie wolno umieszczać leku ponownie w lodówce, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

Wstrzyknięcie powinno zostać wykonane natychmiast po przygotowaniu roztworu (rekonstytucji). Jeżeli lek nie może być zastosowany natychmiast, powinien zostać użyty w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce w temperaturze 2 °C – 8 °C lub w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany poza lodówką w maksymalnej temperaturze 30 °C.

Proszek w fiolce powinien być biały lub białawy. W przypadku zmiany koloru nie stosować proszku.

Gotowy roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować roztworu w przypadku obecności cząstek stałych lub zmiany koloru.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Refixia

- Substancją czynną jest pegylowany nonakog beta (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA)). Każda fiolka leku Refixia zawiera nominalnie 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. lub 3000 j.m. pegylowanego nonakogu beta, co odpowiada w przybliżeniu odpowiednio 125 j.m./ml, 250 j.m./ml, 500 j.m./ml lub 750 j.m./ml po rozpuszczeniu przy użyciu rozpuszczalnika zawierającego histydynę.
- Pozostałe składniki proszku to: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbát 80, mannitol, sodu wodorotlenek oraz kwas solny. Patrz punkt 2, „Lek Refixia zawiera sól”.
- Składniki jałowego rozpuszczalnika to: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek oraz kwas solny.

Jak wygląda lek Refixia i co zawiera opakowanie

- Lek Refixia jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. lub 3000 j.m. proszku w fiolce oraz 4 ml rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok z łącznikiem fiolki - wielkość opakowania: 1).
- Proszek jest biały lub białawy a rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania leku Refixia

Przed użyciem leku Refixia należy dokładnie przeczytać poniższą instrukcję.

Lek Refixia występuje w postaci proszku. Przed wstrzyknięciem należy przygotować roztwór (dokonać rekonstytucji) w rozpuszczalniku znajdującym się w ampułkostrzykawce. Rozpuszczalnikiem jest roztwór histydyny. Po rekonstytucji roztwór należy wstrzyknąć do żyły (podać dożylnie). Zawartość opakowania służy do rozpuszczenia i podania leku Refixia.

Potrzebne będą także: zestaw do podawania (cewnik i igła motylkowa), sterylne gaziki nasączone alkoholem, gaziki i plastry. Opakowanie leku Refixia nie zawiera tych materiałów.

Nie używać zestawu bez odpowiedniego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zawsze należy umyć ręce i zapewnić czystość w miejscu podania leku.

Ważne jest, aby podczas przygotowywania i podawania leku do żyły **postępować zgodnie z zasadami aseptyki**. Nieprawidłowe postępowanie może spowodować wprowadzenie drobnoustrojów, które mogą doprowadzić do zakażenia krwi.

Zawartość należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed użyciem.

Nie należy używać zestawu, jeśli został upuszczony lub jest uszkodzony. Należy użyć nowego zestawu.

Nie należy używać zestawu, jeśli upłynął termin jego ważności. Należy użyć nowego zestawu. Termin ważności jest zamieszczony na opakowaniu zewnętrznym, fiolce, łączniku fiolki i ampułkostrzykawce.

Nie należy używać zestawu, jeśli podejrzewa się, że został zanieczyszczony. Należy użyć nowego zestawu.

Nie należy wyrzucać żadnego z elementów zestawu do momentu, aż gotowy roztwór zostanie podany.

Wszystkie elementy zestawu są przeznaczone do jednorazowego użycia.

Zawartość opakowania

Opakowanie zawiera:

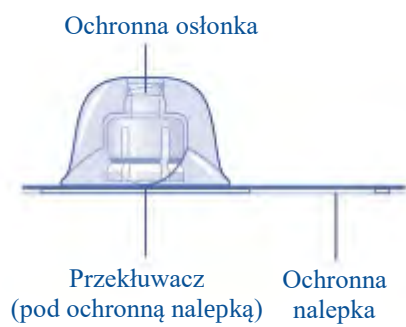
- 1 fiolkę z proszkiem Refixia
- 1 łącznik fiolki
- 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem
- 1 tłok (umieszczony pod ampułkostrzykawką)

Elementy zestawu

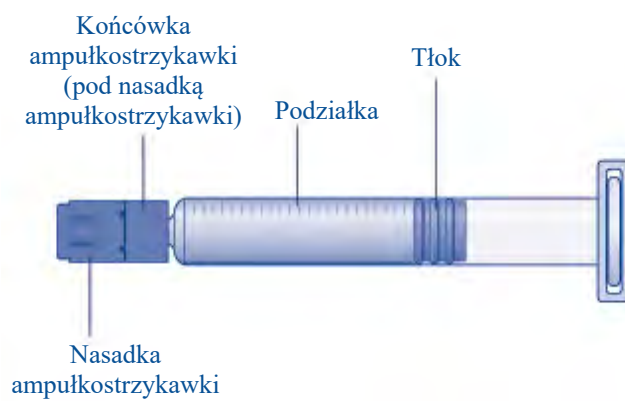
Fiolka z proszkiem Refixia



Łącznik fiolki



Ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem

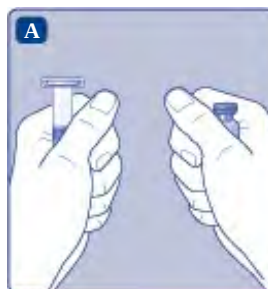


Tłok



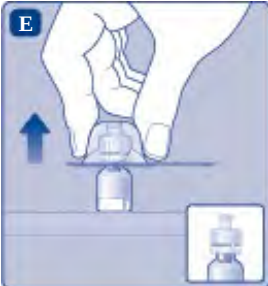
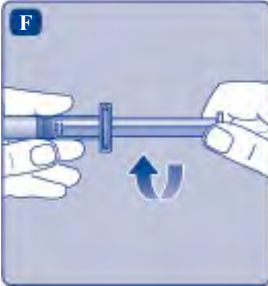
1. Przygotowanie fiolki i ampułkostrzykawki

- **Przygotować odpowiednią liczbę opakowań leku Refixia.**
- **Sprawdzić termin ważności.**
- **Sprawdzić nazwę, moc i kolor** opakowania, aby mieć pewność, że zawiera właściwy produkt.
- **Umyć ręce** i dokładnie je wytrzeć czystym ręcznikiem lub osuszyć powietrzem.
- Wyjąć fiolkę, łącznik fiolki i ampułkostrzykawkę z opakowania. **Tłok pozostawić nienaruszony w opakowaniu.**
- **Doprowadzić fiolkę i ampułkostrzykawkę do temperatury pokojowej.** W tym celu można je potrzymać w rękach do momentu wyrównania temperatury.
- **Nie należy ogrzewać fiolki ani ampułkostrzykawki w żaden inny sposób.**



- **Zdjąć plastikowy kapsel z fiolki. Jeżeli jest obluzowany lub go brak, nie używać fiolki.**
- **Przetrzeć gumowy korek sterylnym gazikiem nasączonym alkoholem.** Począć kilka sekund na wyschnięcie, aby upewnić się, że jest właściwie zdezynfekowany.
- **Nie dotykać palcami korka, gdyż może to spowodować przeniesienie drobnoustrojów.**



2. Przymocowanie łącznika do fiolki • Zdjąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki. Jeżeli ochronna nalepka nie przylega szczelnie lub jest rozerwana, nie używać łącznika fiolki. Nie wyjmować palcami łącznika fiolki z ochronnej osłonki. Dotknięcie przekłuwacza na łączniku fiolki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów.	
• Postawić fiolkę na płaskiej, twardej powierzchni. • Odwrócić ochronną osłonkę i nałożyć łącznik fiolki na fiolkę. Po nałożeniu łącznika, nie usuwać go z fiolki.	
• Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym, w sposób pokazany na rysunku. Zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki. Podczas zdejmowania ochronnej osłonki nie odłączać łącznika fiolki od fiolki.	
3. Przymocowanie tłoka do ampułkostrzykawki • Chwycić tłok za szeroką końcówkę i wyjąć go z opakowania. Nie dotykać boków ani gwintu tłoka. Dotknięcie boków albo gwintu może spowodować przeniesienie drobnoustrojów. • Natychmiast połączyć tłok z ampułkostrzykawką, przykręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułkostrzykawki, aż będzie wyczuwalny opór.	

• Usunąć nasadkę ampulkostrzykawki z ampulkostrzykawki, zginając ją w dół do pęknięcia perforacji. • Nie dotykać końcówki ampulkostrzykawki pod nasadką ampulkostrzykawki. Dotknięcie końcówki ampulkostrzykawki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów. Jeżeli nasadka ampulkostrzykawki jest obłuzowana lub jej brak, nie używać ampulkostrzykawki.	
• Dobrze przykręcić ampulkostrzykawkę do łącznika fiolki, aż do momentu wyczucia oporu.	
4. Rozpuszczenie proszku w rozpuszczalniku • Trzymać ampulkostrzykawkę lekko nachyloną, z fiolką skierowaną w dół. • Wcisnąć tłok w celu wstrzyknięcia całego rozpuszczalnika do fiolki.	
• Trzymając tłok wciśnięty, delikatnie obracać fiolką do momentu rozpuszczenia całego proszku. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu. • Sprawdzić gotowy roztwór. Musi być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez widocznych cząstek stałych. Roztworu nie należy używać, jeśli są w nim cząstki stałe lub ma nieprawidłowy kolor. Należy użyć nowego zestawu.	
Zaleca się użycie leku Refixia natychmiast po rozpuszczeniu. Pozostawiony lek może przestać być jadalowy i może spowodować zakażenie. Jeżeli nie jest możliwe wstrzyknięcie gotowego roztworu leku Refixia natychmiast po rozpuszczeniu, powinien on zostać zużyty w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30 °C) lub w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2 °C – 8 °C). Lek po rozpuszczeniu należy przechowywać w fiolce.	

Nie zamrażać gotowego roztworu leku Refixia ani nie przechowywać go w ampulkostrzykawkach.

Gotowy roztwór leku Refixia należy chronić przed bezpośrednim działaniem światła.

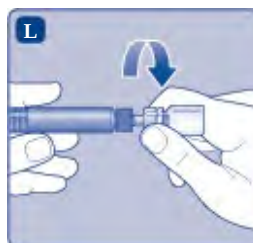


Jeżeli wielkość dawki wymaga zastosowania więcej niż jednej fiolki, powtórzyć czynności od **A** do **J** z dodatkowymi fiolkami, łącznikami fiolki i ampulkostrzykawkami do uzyskania wymaganej dawki.

- **Przytrzymać tłok całkowicie wciśnięty.**
 - **Odwrócić ampulkostrzykawkę z fiolką do góry dnem.**
 - **Zwolnić nacisk na tłok i pozwolić, aby sam się cofał**, w miarę jak ampulkostrzykawka będzie się napełniać gotowym roztworem.
 - **Delikatnie pociągnąć tłok w dół**, aby pobrać gotowy roztwór do ampulkostrzykawki.
 - **W przypadku konieczności podania tylko części zawartości fiolki, posłużyć się skalą na ampulkostrzykawce wskazującą ile gotowego roztworu zostało pobrane, zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.**
- Jeżeli w jakimkolwiek momencie w ampulkostrzykawce znajdzie się powietrze, wstrzyknąć je z powrotem do fiolki.
- Dalej trzymając fiolkę do góry dnem, **delikatnie popukać w ampulkostrzykawkę**, aby ewentualne pęcherzyki powietrza uniosły się do góry.
 - Powoli **wcisnąć tłok**, tak aby wypchnąć z ampulkostrzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza.



- **Odkręcić łącznik fiolki od fiolki.**
- **Nie dotykać końcówki ampulkostrzykawki.** Dotknięcie końcówki ampulkostrzykawki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów.



5. Wstrzyknięcie gotowego roztworu

Lek Refixia jest teraz gotowy do wstrzyknięcia do żyły.

- Wstrzyknąć przygotowany roztwór zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- Wykonać powolne wstrzyknięcie trwające 1 do 3 minut.
- Nie mieszać leku Refixia z innymi wlewami dożylnymi lub innymi lekami.

Wstrzykiwanie leku Refixia przy użyciu bezigłowych łączników do cewników dożylnych (iv.)

Uwaga: Wykonana ze szkła ampułkostrzykawka pasuje do łączników typu luer-lock. Niektóre bezigłowe łączniki z wewnętrznym nakłuwaczem nie pasują do tej ampułkostrzykawki, co może uniemożliwić podanie leku i (lub) spowodować uszkodzenie bezigłowego łącznika.

Wstrzyknięcie roztworu przez centralny cewnik żylny (CVAD) za pośrednictwem wkłucia centralnego lub przez podskórny port:

- Należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Należy stosować się do instrukcji używania łącznika i CVAD zgodnie ze wskazówkami lekarza lub pielęgniarki.
- Wykonanie wstrzyknięcia za pomocą CVAD może wymagać użycia sterylnej, plastikowej strzykawki o pojemności 10 ml służącej do pobrania sporządzonego roztworu. Należy to zrobić zaraz po wykonaniu czynności J.
- W przypadku konieczności przepłukania CVAD przed lub po wstrzyknięciu leku Refixia, należy użyć roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Usuwanie odpadów

- **Po wykonaniu wstrzyknięcia w bezpieczny sposób usunąć** wszelkie niewykorzystane resztki roztworu leku Refixia, ampułkostrzykawkę z zestawem do wlewu, fiolkę z przymocowanym łącznikiem fiolki oraz inne odpady zgodnie z zaleceniami farmaceuty.

Nie należy wyrzucać ich ze zwykłymi odpadami domowymi.



Nie rozłączać poszczególnych elementów zestawu przed ich usunięciem.

Nie używać materiałów ponownie.