**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

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



**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)\*.

След разтваряне 1 ml Refixia съдържа приблизително 125 IU нонаког бета пегол.

Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 000 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)\*.

След разтваряне 1 ml Refixia съдържа приблизително 250 IU нонаког бета пегол.

Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 000 IU нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)\*.

След разтваряне 1 ml Refixia съдържа приблизително 500 IU нонаког бета пегол.

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

Активността (международни единици) е определена чрез едноетапния коагулационен тест по Европейската фармакопея. Специфичната активност на Refixia е приблизително 152 IU/mg протеин.

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

Помощно вещество с известно действие

По-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял до почти бял.

Разтворителят е бистър и безцветен.

pH: 6,4.

Осмолалитет: 272 mOsmol/kg.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти на 12 и повече години с хемофилия B (вроден дефицит на фактор IX).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

Нелекувани преди това пациенти

Безопасността и ефикасността на Refixia при нелекувани преди това пациенти все още не е установена.

Проследяване на лечението

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

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

Дозировка

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

*Профилактика*

40 IU/kg телесно тегло веднъж седмично.

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

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

*Лечение при нужда*

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

**Таблица 1 Лечение на епизоди на кървене с Refixia**

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

*Хирургична намеса*

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

**Таблица 2 Лечение с Refixia при хирургична намеса**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вид хирургична процедура** | **Препоръчителна доза в IU/kg телесно тегло** | **Препоръки за прилагане** |
| Малка хирургична намеса, включително екстракция на зъб | 40 | При нужда може да се приложат допълнителни дози |
| Голяма хирургична намеса | 80 | Предоперативна доза |
| 40 | Да се обмислят две повторни дози по 40 IU/kg (през интервал от 1 – 3 дни) през първата седмица след хирургичната намеса.  Поради дългия полуживот на Refixia честотата на прилагане в следоперативния период може да бъде намалена на веднъж седмично след първата седмица до спиране на кръвоизлива и постигане на зарастване. |

*Педиатрична популация*

Препоръките за дозиране при юноши (12-18 години) са същите като за възрастни: 40 IU/kg телесно тегло. Дългосрочната безопасност на Refixia при деца под 12 години все още не е установена.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

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

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

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

**4.3 Противопоказания**

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

Известни алергични реакции към протеин от хамстер.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Свръхчувствителност

При Refixia са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Продуктът съдържа следи от протеини от хамстер. Ако се появят симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. Пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи обрив, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

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

Инхибитори

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

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

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

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

Тромбоемболия

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

Сърдечносъдово събитие

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

Свързани с катетъра усложнения

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

Педиатрична популация

Refixia не е показана за употреба при деца (под 12 години). Описаните предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за юноши (12–18  години).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследимост на употребата

Строго се препоръчва всеки път, когато Refixia се прилага на пациент, да се записват името и партидният номер на продукта, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на лекарствения продукт.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

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

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Refixia не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

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

Общо 115 лекувани преди това пациенти мъже с умерена или тежка хемофилия B имат експозиция на Refixia общо 170 пациентогодини в завършените клинични изпитвания.

**Таблица 3 Честота на нежеланите реакции в клинични изпитвания**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Нежелана реакция** | **Честота** |
| Нарушения на имунната система | Свръхчувствителност  Анафилаксия  Инхибитори | Нечести  С неизвестна честота  С неизвестна честота |
| Сърдечни нарушения | Сърцебиене | Нечести |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене | Чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Сърбеж\* | Чести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Умора  Горещи вълни  Реакции на мястото на инжектиране\*\* | Чести  Нечести  Чести |

\* Сърбеж включва термините сърбеж и сърбеж в ушите

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

Описание на избрани нежелани реакции

В продължаващо изпитване при нелекувани преди това пациенти анафилаксия се проявява в тясна времева връзка с развитието на инхибитори на фактор IX след лечение с Refixia. Липсват достатъчно данни за определяне на честотата на инхибитори при нелекувани преди това пациенти.

Педиатрична популация

Refixia е показана за употреба при пациенти на 12 и повече години. Не се наблюдава разлика в профила на безопасност на Refixia между лекуваните преди това юноши (12-18 години) и възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

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

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

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

Механизъм на действие

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

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

Клинична ефикасност

Завършилата програма за клинични изпитвания включва едно изпитване фаза 1 и четири многоцентрови неконтролирани изпитвания фаза 3.

*Профилактика*

Петдесет и четирима пациенти от всички възрастови групи са лекувани с ежеседмична профилактична доза 40 IU/kg, като при 23 (43%) от тях няма епизоди на кървене.

*Основно изпитване*

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

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

Трябва да се отбележи, че ABR при различните концентрати на фактори и различните клинични проучвания, не е сравнима.

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

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

*Лечение при нужда*

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

Педиатрична популация

Употребата на Refixia не е показана при деца под 12 години (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Проведено е изпитване, включващо 25 лекувани преди това педиатрични пациенти (на възраст 0–12 години), на които е прилагана профилактична доза 40 IU/kg веднъж седмично.

При деца на възраст 0–12 години средната (IQR) годишна честота на кръвоизливи е 1,0 (0,00; 2,06), а тази на спонтанни кръвоизливи е 0,00 (0,00; 0,00).

Общата успеваемост (определена като отлична или добра) за лечението на кръвоизливи в педиатрията е 93% (39 от 42 случая), като 36 (86%) от случаите отшумяват с 1 инжекция и 5 (12%) – с 2 инжекции Refixia.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучването с Refixia при нелекувани преди това пациенти (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Обща хемостатична ефикасност

Епизодите на кървене са лекувани с Refixia с доза 40 IU/kg за лек до умерен кръвоизлив или 80 IU/kg за тежък кръвоизлив, като един кръвоизлив е оценен като тежък. Извършена е обща оценка на хемостатичната ефикасност от пациента или обгрижващото лице (за лечение в домашни условия) или изследователя в центъра на проучването (за лечение под наблюдение от медицински специалист) чрез 4-точкова скала с оценки отлична, добра, задоволителна или слаба. Общата успеваемост (определена като отлична или добра) на лечението за кръвоизливи е 93% (551 от 591). От 597-те лекувани случая на кръвоизливи, наблюдавани при 79 (75%) от 105-те пациенти, 521 (87%) отшумяват с 1 инжекция и 60 (10%) – с 2 инжекции Refixia.

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

Хирургична намеса

Три изпитвания, едно от които е специално при хирургична намеса, включват общо 15 големи и 26 малки хирургични намеси (при пациенти на възраст от 13 до 56 години). Хемостатичният ефект на Refixia по време на операцията е потвърден с успеваемост от 100% при 15-те големи хирургични намеси в изпитванията. Всички оценени малки хирургични намеси са извършени успешно.

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

**5.2 Фармакокинетични свойства**

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

Фармакокинетичните параметри в стационарно състояние при юноши и възрастни са показани в таблица 4.

**Таблица 4 Фармакокинетични параметри на Refixia (40 IU/kg) в стационарно състояние при юноши и възрастни (средногеометрично (CV%))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фармакокинетичен параметър** | **13–17 години  N=3** | **≥18 години  N=6** |
| Полуживот (t1/2) (часове) | 103 (14) | 115 (10) |
| Инкрементно възстановяване (IR) (IU/ml на IU/kg) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| Площ под кривата (AUC)0 – 168h (IU\*h/ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Клирънс (CL) (ml/h/kg) | 0,4 (17) | 0,4 (11) |
| Средно време на престой (MRT) (часове) | 144 (15) | 158 (10) |
| Обем на разпределение (Vss) (ml/kg) | 61 (31) | 66 (12) |
| Активност на фактор IX 168 h след прилагането (IU/ml) | 0,29 (19) | 0,32 (17) |

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

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

Фармакокинетичните параметри след единична доза Refixia са посочени по възраст в таблица 5. Употребата на Refixia не е показана при деца под 12 години.

**Таблица 5 Фармакокинетични параметри след единична доза Refixia (40 IU/kg) по възраст (средногеометрично (CV%))**

| **Фармакокинетичен параметър** | **0–6 години**  **N=12** | **7–12 години**  **N=13** | **13–17 години**  **N=3** | **≥18 години**  **N=6** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Полуживот (t1/2) (часове) | 70 (16) | 76 (26) | 89 (24) | 83 (23) |
| Инкрементно възстановяване (IR) (IU/ml на IU/kg) | 0,015 (7) | 0,016 (16) | 0,020 (15) | 0,023 (11) |
| Площ под кривата (AUC)inf (IU\*h/ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Клирънс (CL) (ml/h/kg) | 0,8 (13) | 0,6 (22) | 0,5 (30) | 0,4 (15) |
| Средно време на престой (MRT) (часове) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Обем на разпределение (Vss) (ml/kg) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |
| Активност на фактор IX 168 h след прилагането (IU/ml) | 0,08 (16) | 0,11 (19) | 0,15 (60) | 0,17 (31) |

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

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

Средните най-ниски нива в стационарно състояние са представени в таблица 6; основават се на всички измервания преди приложението, извършвани на всеки 8 седмици в стационарно състояние за всички пациенти при прилагане на 40 IU/kg веднъж седмично. Употребата на Refixia не е показана при деца под 12 години.

**Таблица 6 Средни най-ниски нива\* на Refixia (40 IU/kg) в стационарно състояние**

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

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

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

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

В проучвания за разпределение и екскреция при мишки и плъхове, полиетиленгликоловата част от 40 kDa на Refixia показва широко разпределение в и елиминиране от органите, и екскреция от плазмата в урината (44–56%), и фецеса (28–50%). Въз основа на моделираните данни при използване на стойностите на наблюдавания терминален полуживот (15–49 дни) в проучвания за разпределение в тъканите при плъхове, полиетиленгликоловата част от 40 kDa (PEG) ще достигне стационарни нива във всички човешки тъкани в рамките на 1–2 години лечение.

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

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Прах

Натриев хлорид

Хистидин

Захароза

Полисорбат 80

Манитол

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Разтворител

Хистидин

Вода за инжекции

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

**6.2 Несъвместимости**

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

**6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

2 години. В срока на годност Refixia може да се съхранява при температура до 30°C за еднократен период, който не надвишава 6 месеца. След като веднъж се извади от хладилника, продуктът не трябва да се връща обратно. Моля, запишете началото на съхранението при стайна температура върху картонената кутия на продукта.

След разтваряне

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

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

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

За съхранение при стайна температура и условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Всяка опаковка съдържа:

– 1 флакон (стъкло тип I) с прах и запушалка от хлоробутилова гума

– 1 стерилен адаптор за флакона, за разтваряне

– 1 предварително напълнена спринцовка от 4 ml хистидинов разтворител със запушалка (полипропилен), бутало (бромобутилова гума) и капачка за върха (бромобутилова гума)

– 1 лост за бутало (полипропилен).

Опаковка по 1 комплект.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

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

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

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

Винаги използвайте асептична техника.

Изхвърляне

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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Novo Nordisk A/S

Brennum Park 25K

DK-3400 Hillerød

Дания

Novo Nordisk A/S

Hagedornsvej 1

DK-2820 Gentofte

Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

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

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

**•** по искане на Европейската агенция по лекарствата;

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

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

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

(рекомбинантен коагулационен фактор ІХ)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прах:

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

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява при стайна температура (под 30°C) за еднократен период до 6 месеца. След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1193/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксиа 500 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

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

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Refixia 500 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

500 IU

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

(рекомбинантен коагулационен фактор ІХ)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прах:

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

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява при стайна температура (под 30°C) за еднократен период до 6 месеца. След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1193/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксиа 1 000 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

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

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Refixia 1 000 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 000 IU

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

(рекомбинантен коагулационен фактор ІХ)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Прах:

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

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява при стайна температура (под 30°C) за еднократен период до 6 месеца. След съхранение при стайна температура не трябва да се връща в хладилник.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1193/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Рефиксиа 2 000 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

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

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Refixia 2 000 IU прах за инжекционен разтвор

нонаког бета пегол

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 000 IU

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

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

**Предварително напълнена спринцовка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Refixia

Разтвор на хистидин

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

4 ml

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

**Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за потребителя**

**Refixia 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**

**Refixia 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**

**Refixia 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**

нонаког бета пегол (nonacog beta pegol)

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



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

• Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

• Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

• Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

• Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Refixia и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Refixia

3. Как да използвате Refixia

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Refixia

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Refixia и за какво се използва**

**Какво представлява Refixia**

Refixia съдържа активното вещество нонаког бета пегол и представлява продукт с продължително действие, съдържащ рекомбинантен коагулационен фактор IX. Фактор IX е протеин, който се намира естествено в кръвта и помага за спиране на кръвоизливи.

**За какво се използва Refixia**

Refixia се използва за лечение или предотвратяване на кръвоизливи при пациенти на 12 и повече години с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

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

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Refixia**

**Не използвайте Refixia**

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

• ако сте алергични към протеини от хамстер.

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

**Предупреждения и предпазни мерки**

**Алергични реакции и развитие на инхибитори**

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

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

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

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

**Кръвни съсиреци**

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

• наскоро сте претърпели хирургична операция

• страдате от друго сериозно заболяване, например чернодробно, сърдечно заболяване или рак

• имате рискови фактори за сърдечно заболяване, например високо кръвно налягане, затлъстяване или тютюнопушене.

**Бъбречно нарушение (нефротичен синдром)**

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

**Усложнения, свързани с катетър**

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

**Други лекарства и Refixia**

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

**Бременност и кърмене**

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

**Шофиране и работа с машини**

Refixia не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

**Refixia съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, тоест практически не съдържа натрий.

**3. Как да използвате Refixia**

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

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

**Профилактика на кръвоизливи**

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

**Лечение на кръвоизливи**

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

**Употреба при деца и юноши**

Refixia може да се използва само при юноши (на 12 и повече години). Дозата при юноши също се изчислява според телесно тегло и е същата като за възрастни.

**Как се прилага Refixia**

Refixia се прилага чрез инжектиране във вена. Вижте „Инструкции за употреба на Refixia“ за повече информация.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Refixia**

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

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

**Ако сте пропуснали да използвате Refixia**

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

**Ако сте спрели употребата на Refixia**

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

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

**4. Възможни нежелани реакции**

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

При това лекарство са възможни алергични реакции.

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

• затруднено гълтане или дишане

• задух или хрипове

• стягане в гърдите

• зачервяване и/или подуване на устните, езика, лицето или дланите

• обрив, уртикария, подутини или сърбеж

• бледа и студена кожа, ускорена сърдечна дейност и/или замайване (ниско кръвно налягане).

**При Refixia са наблюдавани следните нежелани реакции:**

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

• сърбеж

• кожни реакции на мястото на инжектиране

• гадене

• чувство на силна умора.

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

• алергични реакции (свръхчувствителност). Може да станат тежки и да бъдат животозастрашаващи (анафилактични реакции)

• сърцебиене

• горещи вълни.

**Нежелани реакции с неизвестна честота** (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

• неутрализиращи антитела (инхибитори).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Refixia**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Refixia може да се извади от хладилника за максимален период от 6 месеца и да се съхранява при стайна температура (до 30°C). Моля, запишете върху картонената опаковка датата на изваждане на Refixia от хладилника и оставяне на стайна температура. Новият срок на годност не трябва да превишава първоначално посочения върху външната картонена опаковка. Ако лекарството не бъде използвано преди новия срок на годност, то трябва да се изхвърли. След съхранение на стайна температура лекарството не трябва да се връща отново в хладилник.

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

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

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

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Refixia**

• Активното вещество е нонаког бета пегол (пегилиран човешки коагулационен фактор IX (рДНК)). Всеки флакон Refixia съдържа номинално 500 IU, 1 000 IU или 2 000 IU нонаког бета пегол, което съответно отговаря на приблизително 125 IU/ml, 250 IU/ml или 500 IU/ml след разтваряне с разтворителя, съдържащ хистидин.

• Другите съставки в праха са натриев хлорид, хистидин, захароза, полисорбат 80, манитол, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.

• Съставките в стерилизирания разтворител са хистидин, вода за инжекции, натриев хидроксид и хлороводородна киселина.

**Как изглежда Refixia и какво съдържа опаковката**

• Refixia се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор (500 IU, 1 000 IU или 2 000 IU прах във флакон и 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка, лост за бутало и адаптор за флакон в опаковка по 1 комплект).

• Прахът е бял до почти бял, а разтворителят е бистър и безцветен.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Дания

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Инструкции за употреба на Refixia**  Преди употреба на Refixia прочетете внимателно настоящите указания.  Refixia се предлага като прах. Преди инжектиране трябва да се разтвори с разтворителя, предоставен в спринцовката. Разтворителят е разтвор на хистидин. Разтвореният продукт трябва да се инжектира във Вашата вена (интравенозно инжектиране). Принадлежностите в тази опаковка са предназначени за разтваряне и инжектиране на Refixia.  Ще Ви трябва също набор за инфузия (катетър и игла тип „бътерфлай“), стерилни тампони със спирт, марли и лейкопласт. Тези неща не са включени в опаковката Refixia.  **Не използвайте принадлежностите без подходящо обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.**  **Винаги измивайте ръцете си и осигурявайте чиста заобикаляща среда.**  Когато приготвяте и инжектирате лекарство директно във вена, е важно **да използвате чиста и стерилна (асептична) техника.** Неправилната техника може да внесе микроби, които могат да инфектират кръвта.  **Не отваряйте принадлежностите, докато не сте готови да ги използвате.**  **Не използвайте принадлежностите, ако са изпускани или повредени.** Вместо това използвайте нова опаковка.  **Не използвайте принадлежностите, ако са с изтекъл срок на годност.** Вместо това използвайте нова опаковка. Датата на изтичане на срока на годност е отбелязана върху картонената опаковка, флакона, адаптора за флакона и предварително напълнената спринцовка.  **Не използвайте принадлежностите, ако подозирате, че са замърсени.** Вместо това използвайте нова опаковка.  **Не изхвърляйте нищо, докато не инжектирате приготвения разтвор.**  **Принадлежностите са само за еднократна употреба.** | |
| **Съдържание**  Опаковката съдържа:  • 1 флакон с прах Refixia  • 1 адаптор за флакона  • 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител  • 1 лост за бутало (разположен под спринцовката) | |
|  | |
| **1. Пригответе флакона и спринцовката**  • **Вземете необходимия брой опаковки Refixia.**  • **Проверете срока на годност.**  • **Проверете името, концентрацията и цвета** на опаковката, за да сте сигурни, че съдържа правилния продукт.  • **Измийте ръцете си** и ги изсушете добре с чиста кърпа или на въздух.  • Извадете флакона, адаптора за флакона и предварително напълнената спринцовка от кутията. **Оставете лоста за буталото в кутията, без да го докосвате.**  • **Затоплете флакона и предварително напълнената спринцовка до стайна температура.** Можете да го направите, като ги задържите в ръцете си, докато се затоплят, колкото ръцете Ви.  • **Не използвайте никакъв друг начин за затопляне** на флакона и предварително напълнената спринцовка. |  |
| • **Отстранете пластмасовата капачка** от флакона**. Ако пластмасовата капачка е разхлабена или липсва, не използвайте флакона.**  • **Почистете гумената запушалка с напоен със спирт** **стерилен тампон** и я оставете да изсъхне на въздух за няколко секунди преди употреба, за да осигурите максималната възможна стерилност.  • **Не докосвайте гумената запушалка с пръсти, тъй като това може да пренесе микроби.** |  |
| **2. Прикрепете адаптора за флакона**  • **Отстранете защитния етикет** **от** **адаптора за флакона.**  **Не използвайте адаптора за флакона, ако защитният етикет не е напълно запечатан или е скъсан.**  **Не изваждайте с пръсти адаптора за флакона от защитната капачка.** Ако докоснете острието на адаптора за флакона, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби. |  |
| • **Поставете флакона на равна и твърда повърхност.**  **• Обърнете защитната капачка** и прикрепете адаптора за флакона към флакона.  **Веднъж закрепен, не отстранявайте адаптора за флакона от флакона.** |  |
| • Леко **притиснете защитната капачка** с палеца и показалеца си, както е показано.  **Отстранете защитната капачка** от адаптора за флакона.  **Не отстранявайте адаптора за флакона от флакона,** когато премахвате защитната капачка. |  |
| **3. Прикрепете лоста за буталото към спринцовката**  • Хванете лоста за буталото за широкия горен край и го извадете от кутията. **Не докосвайте страните или нареза на лоста за буталото.** Ако докоснете страните или нареза, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби.  **• Веднага** свържете лоста за буталото със спринцовката чрез завиване по часовниковата стрелка към буталото в предварително напълнената спринцовка, докато усетите съпротивление. |  |
| • **Отстранете капачката на спринцовката** от предварително напълнената спринцовка, като я огънете надолу, докато перфорацията се скъса.  • **Не докосвайте върха на спринцовката под капачката на спринцовката.** Ако докоснете върха на спринцовката, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби.  **Ако капачката на спринцовката е разхлабена или липсва, не използвайте предварително напълнената спринцовка.** |  |
| • **Завийте здраво предварително напълнената спринцовка** върху адаптора за флакона, докато усетите съпротивление. |  |
| **4. Разтворете праха с разтворителя**  **• Задръжте предварително напълнената спринцовка леко наклонена**, с флакона, насочен надолу.  **• Натиснете лоста за буталото**, за да инжектирате целия разтворител във флакона. |  |
| • **Задръжте лоста за буталото натиснат докрай и завъртете** флакона внимателно, докато целия прах се разтвори.  **Не разклащайте флакона, тъй като това ще причини разпенване.**  **• Проверете приготвения разтвор.** Трябва да бъде бистър и безцветен без видими частици. **Не го използвайте, ако забележите частици или промяна в цвета.** Вместо това използвайте нова опаковка. |  |
| **Препоръчва се Refixia да се използва непосредствено след разтваряне.** Това е така, защото, ако се остави да престои, лекарството може вече да не е стерилно и да причини инфекции.  **Ако не можете да използвате приготвения разтвор Refixia веднага**, той трябва да се използва в рамките на 4 часа, ако се съхранява при стайна температура (до 30°C) и в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте разтвореният продукт във флакона.  **Не замразявайте приготвения разтвор Refixia и не го съхранявайте в спринцовки.**  **Съхранявайте приготвения разтвор Refixia далеч от директна слънчева светлина.**  Ако дозата Ви изисква повече от един флакон, повторете стъпки **А** до **К** с допълнителни флакони, адаптори за флакони и предварително напълнени спринцовки, докато достигнете необходимата доза. | |
| • **Задръжте лоста за буталото натиснат докрай**.  • **Обърнете спринцовката** с флакона обратно.  • **Спрете да натискате лоста за буталото и го оставете да се върне обратно сам**, докато приготвеният разтвор изпълва спринцовката.  • **Издърпайте лоста за буталото леко надолу**, за да изтеглите приготвения разтвор в спринцовката.  • **В случай че Ви е необходима само част от целия флакон, използвайте скалата на спринцовката, за да видите какво количество от приготвения разтвор сте изтеглили, както Ви е обяснено от Вашия лекар или медицинска сестра.**  Ако в някакъв момент има твърде много въздух в спринцовката, инжектирайте въздуха обратно във флакона.  • Докато държите флакона на обратно, **почукайте леко спринцовката**, за да позволите на въздушните мехурчета да се издигнат нагоре.  • **Натиснете бавно лоста за буталото**, докато всички въздушни мехурчета изчезнат. |  |
| • **Развийте адаптора за флакона** от флакона.  • **Не докосвайте върха на спринцовката.** Ако докоснете върха на спринцовката, от пръстите Ви могат да се пренесат микроби. |  |
| **5. Инжектирайте приготвения разтвор**  Refixia вече е готов за инжектиране във вената Ви.  • Инжектирайте приготвения разтвор, както Ви е обяснил Вашият лекар или медицинска сестра.  • Инжектирайте бавно за 1 до 3 минути.  • Не смесвайте Refixia с никакви други интравенозни инфузии или лекарства.  **Инжектиране на Refixia чрез безиглени конектори за интравенозни (i.v.) катетри**  **Внимание:** Предварително напълнената спринцовка е направена от стъкло и е предвидено да бъде съвместима със стандартни луер-лок накрайници. Някои безиглени конектори с вътрешен шип са несъвместими с предварително напълнената спринцовка. Тази несъвместимост може да попречи на прилагането на лекарството и/или да доведе до повреда на безигления конектор.  Инжектиране на разтвора чрез устройство за централен венозен достъп (УЦВД), като централен венозен катетър или подкожен порт:  **•** Използвайте асептична техника (предпазване от микробно замърсяване). Следвайте инструкциите за правилна употреба на конектора и УЦВД след консултация с Вашия лекар или медицинска сестра.  • За инжектиране в УЦВД може да се наложи употребата на стерилна пластмасова спринцовка от 10 ml за изтегляне на приготвения разтвор. Това трябва да се направи веднага след стъпка К.  **•** Ако УЦВД трябва да се промие преди или след инжектирането на Refixia, използвайте натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор. | |
| **Изхвърляне**  • **След инжектиране внимателно изхвърлете** целия неизползван разтвор Refixia, спринцовката с набора за инфузия, флакона с адаптора за флакона и другите отпадъчни материали според указанията на Вашия фармацевт.  Не го изхвърляйте с обикновените домашни отпадъци. |  |
| **Не разглобявайте принадлежностите преди изхвърляне.**  **Не използвайте принадлежностите повторно.** | |