**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.



**1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU nonakog beta pegola\*.

Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 125 IU nonakog beta pegola.

Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU nonakog beta pegola\*.

Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 250 IU nonakog beta pegola.

Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU nonakog beta pegola\*.

Nakon rekonstitucije, 1  ml lijeka Refixia sadrži približno 500 IU nonakog beta pegola.

\*rekombinantni humani faktor IX, proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNK i kovalentno konjugiran s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa.

Potentnost (internacionalne jedinice) se određuje jednostupanjskim testom zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Refixia iznosi približno 152 IU/mg proteina.

Refixia je pročišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa selektivno pričvršćenim na posebne N-vezane glikane aktivacijskog peptida u rFIX. Nakon aktivacije lijeka Refixia, cijepa se aktivacijski peptid uključujući polietilenglikolnu skupinu od 40 kDa, ostavljajući nativnu aktiviranu molekulu faktora IX. Primarna sekvenca aminokiselina u rFIX iz lijeka Refixia identična je alelnom obliku Ala148 humanog faktora IX dobivenog iz plazme. U staničnoj kulturi, pročišćavanju, konjugiranju i formuliranju lijeka Refixia nisu upotrijebljeni aditivi humanog ili životinjskog porijekla.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do bjelkaste boje.

Otapalo je bistro i bezbojno.

pH: 6,4.

Osmolalnost: 272 mOsm/kg.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) u dobi od 12 i više godina.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Refixia u prethodno neliječenih bolesnika još nisu ustanovljene.

Praćenje liječenja

Rutinsko praćenje razina aktivnosti faktora IX radi prilagodbe doze nije potrebno. U programu kliničkog ispitivanja nije provođena prilagodba doze. Srednja vrijednost najniže koncentracije faktora IX u stanju dinamičke ravnoteže od preko 15% zabilježena je u svih dobnih skupina, vidjeti dio 5.2 za detalje.

Zbog interferencije polietilenglikola (PEG) u jednostupanjskom testu zgrušavanja krvi s različitim aPTT reagensima, preporučuje se primijeniti kromogeni test (npr. *Rox faktor IX* ili *Biophen*) kada je potrebno praćenje. Ako kromogeni test nije dostupan, preporučuje se primijeniti jednostupanjski test zgrušavanja krvi s aPTT reagensom (npr. *Cephascreen*) koji je kvalificiran za upotrebu s lijekom Refixia. Za lijekove s faktorom produljenog djelovanja poznato je da rezultati jednostupanjskog testa zgrušavanja krvi velikim dijelom ovise o primijenjenom aPTT reagensu i referentnom standardu. Kod lijeka Refixia neki reagensi uzrokuju podcjenjivanje (30–50%), a većina reagensa na bazi silicijevog dioksida uzrokovat će veliko precjenjivanje aktivnosti faktora IX (više od 400%). Zbog toga treba izbjegavati reagense na bazi silicijevog dioksida. Preporučuje se upotreba referentnog laboratorija kada kromogeni test ili kvalificirani jednostupanjski test zgrušavanja krvi nije dostupan lokalno.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu vrijednost u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

*Profilaksa*

40 IU/kg tjelesne težine jednom tjedno.

Prilagodba doza i intervali primjene mogu se razmotriti na temelju postignutih razina faktora IX i individualne sklonosti krvarenju. Najniže koncentracije lijeka postignute uz režim doziranja od 40 IU/kg jednom tjedno prikazane su u dijelu 5.2.

Bolesnicima na profilaksi koji zaborave primijeniti dozu preporučuje se da je primijene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom tjedno. Potrebno je izbjegavati dvostruku dozu.

*Liječenje po potrebi*

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o mjestu i težini krvarenja, vidjeti Tablicu 1 za smjernice za doziranje kod epizoda krvarenja.

**Tablica 1 Liječenje epizoda krvarenja lijekom Refixia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stupanj krvarenja** | **Preporučena doza u IU/kg lijeka Refixia** | **Preporuke za doziranje** |
| Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini.  Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom. | 40 | Preporučuje se samo jedna doza. |
| Teža krvarenja ili krvarenja opasna po život. | 80 | Mogu se dati dodatne doze od 40 IU/kg. |

*Kirurški zahvat*

Razina doze i intervali doziranja za kirurški zahvat ovise o postupku i lokalnoj praksi. Općenite preporuke navedene su u Tablici 2.

**Tablica 2 Liječenje lijekom Refixia kod kirurških zahvata**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vrsta kirurškog zahvata** | **Preporučena doza u IU/kg tjelesne težine** | **Preporuke za doziranje** |
| Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba. | 40 | Prema potrebi mogu se dati dodatne doze. |
| Veći kirurški zahvat. | 80 | Prijeoperacijska doza. |
| 40 | Razmislite o dvije ponovljene doze od 40 IU/kg (u intervalima od 1–3 dana) tijekom prvog tjedna nakon kirurškog zahvata.  Zbog dugog poluvijeka lijeka Refixia učestalost doziranja u razdoblju nakon kirurškog zahvata može se produljiti na primjenu jednom tjedno nakon prvog tjedna do zaustavljanja krvarenja i izlječenja. |

*Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza u adolescenata (12‑18 godina) jednaka je onoj u odraslih: 40 IU/kg tjelesne težine. Sigurnost dugotrajne primjene lijeka Refixia u djece mlađe od 12 godina nije još ustanovljena.

Način primjene

Intravenska primjena.

Nakon rekonstitucije praška za injekciju s otopinom histidina koja služi kao otapalo, rekonstituirani lijek Refixia primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom nekoliko minuta. Brzinu primjene treba odrediti prema razini ugodnosti za bolesnika i ne smije biti veća od maksimalne brzine injekcije od 4 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

U slučaju da bolesnik sam sebi daje lijek ili da mu ga daje njegovatelj, potrebna im je odgovarajuća obuka.

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka Refixia moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno liječenje za šok.

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima koji sadrže humani koagulacijski faktor IX (rDNK), bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora), a čija se količina određuje u Bethesda jedinicama (BU) korištenjem odgovarajućeg biološkog testiranja.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga u bolesnika koji razviju alergijske reakcije treba provjeriti jesu li prisutni inhibitori. Potrebno je naglasiti da u bolesnika s inhibitorima faktora IX kod sljedeće primjene faktora IX može postojati povećan rizik od anafilaksije.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lijekove koji sadrže faktor IX, a sukladno procjeni nadležnog liječnika, početne primjene faktora IX treba provesti pod medicinskim nadzorom na mjestu gdje se može pružiti odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijskih reakcija.

U slučaju rezidualne aktivnosti faktora IX, postoji rizik od interferencije prilikom provođenja Nijmegen modificiranog Bethesda testa za otkrivanje inhibitora. Zbog toga je preporučeno provesti fazu predgrijavanja ili ispiranja kako bi se osiguralo otkrivanje niskog titra inhibitora.

Tromboembolija

Zbog mogućeg rizika od trombotskih komplikacija, potrebno je započeti klinički nadzor uz odgovarajuće biološko testiranje kako bi se uočili rani znakovi trombotske i potrošne koagulopatije kad se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon kirurškog zahvata, novorođenčadi ili u bolesnika u kojih postoji rizik od trombotskih pojava ili diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). U takvim je situacijama potrebno procijeniti korist od liječenja lijekom Refixia u odnosu na rizik od tih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, nadomjesna terapija FIX-om može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od mogućih komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju te trombozu na mjestu uvođenja katetera.

Pedijatrijska populacija

Refixia nije indicirana za primjenu u djece (mlađe od 12 godina). Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na adolescente (12‑18 godina).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Evidencija primjene

Izričito se preporučuje da se prilikom svake primjene lijeka Refixia u bolesnika zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže humani koagulacijski faktor IX (rDNK) s drugim lijekovima.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Za faktor IX nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama. Budući da se hemofilija B rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor IX smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Refixia ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko kod lijekova koji sadrže rekombinantni faktor IX, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim slučajevima te su reakcije napredovale do teške anafilaksije i njihov je nastanak bio vremenski usko povezan s razvojem inhibitora faktora IX (vidjeti i dio 4.4). U bolesnika s hemofilijom B koji imaju inhibitore faktora IX i alergijsku reakciju u anamnezi, nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije prijavljen je nefrotski sindrom.

Vrlo je rijetko primijećen razvoj protutijela na proteine hrčka i s time povezane reakcije preosjetljivosti.

U bolesnika s hemofilijom B mogu se razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitori) na faktor IX. Ako se takvi inhibitori razviju, stanje se manifestira kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije.

Nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX postoji rizik od tromboembolijskih epizoda, s time da je taj rizik viši kod pripravaka niske čistoće. Primjena lijekova koji sadrže faktor IX niske čistoće povezana je sa slučajevima infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primjena lijekova koji sadrže faktor IX visoke čistoće kao što je Refixia rijetko je povezana s takvim nuspojavama.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U završenim kliničkim ispitivanjima ukupno 115 prethodno liječenih muških bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom B izloženo je lijeku Refixia ukupno 170 bolesnik-godina.

**Tablica 3 Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasifikacija organskih sustava** | **Nuspojava** | **Učestalost** |
| Poremećaji imunološkog sustava | preosjetljivost  anafilaksija  inhibitori | manje često  nepoznato  nepoznato |
| Srčani poremećaji | palpitacije | manje često |
| Poremećaji probavnog sustava | mučnina | često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | pruritus\* | često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | umor  navale vrućine  reakcije na mjestu injiciranja\*\* | često  manje često  često |

\*Pruritus uključuje pojmove pruritus i pruritus uha.

\*\*Reakcije na mjestu injiciranja uključuju bol na mjestu injiciranja, bol na mjestu infuzije, oticanje mjesta injiciranja, eritem na mjestu injiciranja i osip na mjestu injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkom ispitivanju u prethodno neliječenih bolesnika, koje je u tijeku, došlo je do anafilaksije čiji je nastanak bio vremenski usko povezan s razvojem inhibitora faktora IX nakon liječenja lijekom Refixia. Nema dovoljno podataka za davanje informacija o incidenciji inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Refixia je indicirana za primjenu u bolesnika u dobi od 12 i više godina. Nije primijećena razlika u sigurnosnom profilu lijeka Refixia između prethodno liječenih adolescenata (12‑18 godina) i odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima prijavljena su predoziranja u količini do 169 IU/kg. Nije prijavljen ni jedan simptom povezan s predoziranjima.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor IX, ATK oznaka: B02BD04.

Mehanizam djelovanja

Refixia je pročišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa konjugiranim na protein. Prosječna molekularna težina lijeka Refixia je približno 98 kDa, a molekularna težina samog proteinskog dijela je 56 kDa. Nakon aktivacije lijeka Refixia, cijepa se aktivacijski peptid uključujući i polietilenglikolnu skupinu od 40 kDA, ostavljajući nativnu aktiviranu molekulu faktora IX.

Faktor IX jednolančani je glikoprotein. To je faktor zgrušavanja koji ovisi o vitaminu K i sintetizira se u jetri. Faktor IX aktiviraju faktor XIa i kompleks faktora VII i tkivnog faktora. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i stvara se krvni ugrušak. Hemofilija B je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora IX, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora IX u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost

Kompletan program kliničkog ispitivanja uključivao je jedno ispitivanje faze 1 i četiri multicentrična, nekontrolirana ispitivanja faze 3.

*Profilaksa*

Pedeset i četiri bolesnika svih dobnih skupina liječeno je dozom od 40 IU/kg jednom tjedno u svrhu profilakse, a 23 (43%) tih bolesnika nije imalo epizode krvarenja.

*Pivotalno ispitivanje*

Pivotalno ispitivanje obuhvaćalo je 74 adolescentna (13‑17 godina) i odrasla (18‑65 godina) prethodno liječena bolesnika. Ispitivanje je uključivalo otvorenu skupinu s liječenjem po potrebi u trajanju od približno 28 tjedana i dvije profilaktički liječene skupine s jednostruko slijepom randomizacijom koje su dobivale 10 IU/kg ili 40 IU/kg jednom tjedno tijekom približno 52 tjedna. Prilikom usporedbe bolesnika koji su primali 10 IU/kg i 40 IU/kg, stopa krvarenja na godišnjoj razini bolesnika koji su se nalazili u skupini na 40 IU/kg bila je za 49% niža od stope krvarenja (95%CI: 5%;73%) bolesnika u skupini na 10 IU/kg (p<0,05).

Medijan (interkvartilni raspon) godišnje stope krvarenja (GSK) u bolesnika (13–65 godina) liječenih dozom od 40 IU/kg jednom tjedno u svrhu profilakse bio je 1,04 (0,00; 4,01) dok je traumatski GSK bio 0,00 (0,00; 2,05), GSK za zglobove bio je 0,97 (0,00; 2,07) i spontani GSK 0,00 (0,00; 0,99).

Napomena, GSK-ovi za različite koncentrate faktora ili iz različitih kliničkih ispitivanja nisu međusobno usporedivi.

U ovom pivotalnom ispitivanju u adolescenata i odraslih bolesnika bilo je 70 epizoda probojnog krvarenja kod 16 od 29 bolesnika u skupini profilakse s 40 IU/kg. Ukupna stopa uspjeha u liječenju probojnih krvarenja bila je 97,1% (67 od 69 ocijenjenih krvarenja). Ukupno je 69 (98,6%) od 70 epizoda krvarenja liječeno jednom injekcijom. Epizode krvarenja liječene lijekom Refixia u dozi od 40 IU/kg bile su blaga ili umjerena krvarenja.

U skupini od 29 odraslih i adolescentnih liječenih bolesnika, 13 bolesnika s 20 ciljnih zglobova liječeno je godinu dana tjednom dozom profilakse od 40 IU/kg. Na kraju ispitivanja osamnaest od tih 20 zglobova (90 %) nije se više smatralo ciljnim zglobovima.

*Liječenje po potrebi*

U pivotalnom ispitivanju sudjelovala je nerandomizirana skupina od 15 bolesnika liječenih po potrebi režimom od 40 IU/kg za blaga i umjerena krvarenja i 80 IU/kg za jaka krvarenja. Ukupna stopa uspjeha (definirana kao izvrsna ili dobra) liječenja krvarenja bila je 95% s 98% krvarenja liječenih jednom ili dvjema injekcijama.

Pedijatrijska populacija

Refixia nije indicirana za primjenu u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Provedeno je ispitivanje koje je uključivalo 25 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 0 do 12 godina) koji su jednom tjedno primali dozu profilakse od 40 IU/kg.

U djece u dobi od 0–12 godina medijan (interkvartilni raspon) godišnje stope krvarenja iznosio je 1,00 (0,00; 2,06), a stopa spontanog krvarenja iznosila je 0,00 (0,00; 0,00).

U liječenju krvarenja kod pedijatrijske populacije ukupna stopa uspjeha (definirana kao izvrsna ili dobra) bila je 93% (39 od 42 krvarenja), gdje je 36 (86%) krvarenja riješeno s 1 injekcijom, a 5 (12%) krvarenja riješeno je s 2 injekcije lijeka Refixia.

Europska agencija za lijekove odgodila je dovršetak ispitivanja lijeka Refixia u prethodno neliječenih bolesnika (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ukupna hemostatska djelotvornost

Epizode krvarenja liječene su lijekom Refixia u dozi od 40 IU/kg za blaga ili umjerena krvarenja ili u dozi od 80 IU/kg za teška krvarenja, pri čemu je jedno krvarenje ocijenjeno kao teško. Ukupnu procjenu hemostatske djelotvornosti obavio je bolesnik ili njegovatelj (za liječenje kod kuće) ili ispitivač na mjestu ispitivanja (za liječenje pod nadzorom zdravstvenog radnika) koristeći 4-stupanjsku ljestvicu za izvrsno, dobro, umjereno ili slabo. Ukupna stopa uspjeha (koja se definira kao izvrsna ili dobra) u liječenju krvarenja bila je 93% (551 od 591). Od 597 liječenih krvarenja primijećenih na 79 (75%) od 105 bolesnika, 521 (87%) krvarenje riješeno je 1 injekcijom, a 60 (10%) krvarenja riješeno je s 2 injekcije lijeka Refixia.

Stopa uspjeha i doza potrebna za liječenje epizoda krvarenja nisu ovisile o mjestu krvarenja. Stopa uspjeha liječenja epizoda krvarenja nije ovisila ni o tome je li bila riječ o traumatskom ili spontanom krvarenju.

Kirurški zahvat

Od ukupno tri ispitivanja, jedno je bilo posvećeno ispitivanju primjene kod kirurških zahvata, u koje je uključeno ukupno 15 većih i 26 manjih kirurških zahvata (bolesnici u dobi od 13 do 56 godina). Hemostatski učinak lijeka Refixia potvrđen je tijekom kirurških zahvata sa stopom uspjeha od 100% u 15 većih kirurških zahvata uključenih u ispitivanje. Svi procijenjeni manji kirurški zahvati uspješno su obavljeni.

U ispitivanju posvećenom primjeni kod kirurških zahvata, analiza djelotvornosti uključivala je 13 većih kirurških zahvata obavljenih na 13 prethodno liječenih odraslih i adolescentnih bolesnika. Zahvati su uključivali 9 ortopedskih, 1 gastrointestinalnu i 3 operacije u usnoj šupljini. Bolesnici su primili 1 prijeoperacijsku injekciju od 80 IU/kg na dan operacije i, nakon operacije, injekcije od 40 IU/kg. Prijeoperacijska doza od 80 IU/kg lijeka Refixia bila je učinkovita i ni jednom bolesniku nije bila potrebna dodatna doza na dan operacije. U razdoblju nakon operacije, od 1. do 6. dana i od 7. do 13. dana, medijan dodatno primijenjenih doza od 40 IU/kg bio je 2,0 odnosno 1,5. Srednja vrijednost ukupne potrošnje lijeka Refixia tijekom i nakon kirurškog zahvata bila je 241 IU/kg (raspon: 81‑460 IU/kg).

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Lijek Refixia ima produljeni poluvijek u usporedbi s neizmijenjenim faktorom IX. Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka Refixia provedena su u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom B (faktor IX ≤2%). Analiza uzoraka plazme provedena je primjenom jednostupanjskog testa koagulacije.

Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata i odraslih prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4 Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže za lijek Refixia (40 IU/kg) u adolescenata i odraslih (geometrijska srednja vrijednost (CV%))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Farmakokinetički parametar** | **13–17 godina  N=3** | **≥18 godina  N=6** |
| Poluvijek (t1/2) (sati) | 103 (14) | 115 (10) |
| Prirast po jedinici doze (IR) (IU/ml po IU/kg) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| Površina ispod krivulje(AUC)0-168h  (IU\*sati/ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Klirens (CL) (ml/sat/kg) | 0,4 (17) | 0,4 (11) |
| Srednja vrijednost vremena zadržavanja (MRT) (sati) | 144 (15) | 158 (10) |
| Volumen distribucije (Vss) (ml/kg) | 61 (31) | 66 (12) |
| Aktivnost faktora IX 168 h nakon doziranja (IU/ml) | 0,29 (19) | 0,32 (17) |

Klirens = klirens prilagođen prema tjelesnoj težini. Prirast po jedinici doze (engl. incremental recovery, IR) = prirast po jedinici doze 30 min nakon doziranja. Volumen distribucije = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema tjelesnoj težini. CV (engl. coefficient of variation) = koeficijent varijacije. MRT (engl. Mean residence time) = srednja vrijednost vremena zadržavanja.

Svi bolesnici procijenjeni u farmakokinetičkoj sesiji u stanju dinamičke ravnoteže imali su razine aktivnosti faktora IX iznad 0,24 IU/ml 168 sati nakon doziranja 40 IU/kg jednom tjedno.

Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Refixia navedeni su po dobnim skupinama u Tablici 5. Refixia nije indicirana za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

**Tablica 5 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Refixia (40 IU/kg) po dobnim skupinama (geometrijska srednja vrijednost (CV%))**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Farmakokinetički parametar** | **0–6 godina**  **N=12** | **7–12 godina**  **N=13** | **13–17 godina**  **N=3** | **≥18 godina**  **N=6** |
| Poluvijek (t1/2) (sati) | 70 (16) | 76 (26) | 89 (24) | 83 (23) |
| Prirast po jedinici doze (IR) (IU/ml po IU/kg) | 0,015 (7) | 0,016 (16) | 0,020 (15) | 0,023 (11) |
| Površina ispod krivulje (AUC)inf (IU\*sati/ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Klirens CL (ml/sat/kg) | 0,8 (13) | 0,6 (22) | 0,5 (30) | 0,4 (15) |
| Srednja vrijednost vremena zadržavanja (MRT) (sati) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Volumen distribucije (Vss) (ml/kg) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |
| Aktivnost faktora IX 168 h nakon doziranja (IU/ml) | 0,08 (16) | 0,11 (19) | 0,15 (60) | 0,17 (31) |

Klirens = klirens prilagođen prema tjelesnoj težini. Prirast po jedinici doze (engl. incremental recovery, IR) = prirast po jedinici doze 30 min nakon doziranja. Volumen distribucije = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema tjelesnoj težini. CV (engl. coefficient of variation) = koeficijent varijacije. MRT (engl. Mean residence time) = srednja vrijednost vremena zadržavanja.

Kako je i očekivano, klirens prilagođen prema tjelesnoj težini veći je u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika u usporedbi s odraslima. Nije bilo potrebno prilagođavanje doze u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata u kliničkim ispitivanjima.

Srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže navedene su u Tablici 6; na temelju svih mjerenja koja su provođena svakih 8 tjedana, a prije primjene doze i u stanju dinamičke ravnoteže, kod svih bolesnika s doziranjem 40 IU/kg jednom tjedno. Refixia nije indicirana za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

**Tablica 6 Srednje vrijednosti najnižih koncentracija\* lijeka Refixia (40 IU/kg) u stanju dinamičke ravnoteže**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0–6 godina N=12** | **7–12 godina N=13** | **13–17 godina N=9** | **18–65 godina N=20** |
| Procijenjena srednja vrijednost najnižih koncentracija faktora 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) |

\* Najniže koncentracije faktora IX = aktivnost faktora IX izmjerena prije sljedeće tjedne doze (5 do 10 dana nakon doziranja) u stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika je ispitivana u 16 odraslih i adolescentnih bolesnika, od kojih je 6 bilo normalne tjelesne težine (ITM 18,5–24,9 kg/m2), a 10 ih je imalo prekomjernu tjelesnu težinu (ITM 25–29,9 kg/m2). Nije bilo vidljivih razlika u farmakokinetičkim profilima između bolesnika normalne i prekomjerne težine.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima, blagi i prolazni tremor primijećen je 3 sata nakon doziranja, a smanjenje unutar 1 sata. Ti tremori primijećeni su kod doza lijeka Refixia (3750 IU/kg), koje su ˃90 puta više od preporučenih doza (40 IU/kg) u ljudi. Nije utvrđen nikakav mehanizam u pozadini tremora. Tremori nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima.

Neklinički podaci ne ukazuju na rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima.

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima, polietilenglikol (PEG) od 40 kDa je otkriven imunohistokemijskim bojenjem u epitelnim stanicama koroidnog spleta mozga. Taj nalaz nije bio vezan uz oštećenje tkiva ili neuobičajene kliničke znakove.

U ispitivanjima distribucije i izlučivanja na miševima i štakorima pokazalo se da je polietilenglikol (PEG) od 40  kDa, dio lijeka Refixia, široko distribuiran i da se eliminira iz organa te izlučuje putem plazme u urinu (44‑56%) i stolicom (28‑50%). Na temelju modeliranih podataka, koristeći primijećena terminalna poluvremena (15‑49 dana) u ispitivanjima distribucije u tkivima štakora, polietilenglikolni dio (PEG) od 40 kDa dostić će stanje dinamičke ravnoteže u svim ljudskim tkivima tijekom 1‑2 godine liječenja.

Nisu provedena ni dugotrajna ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio kancerogeni potencijal lijeka Refixia niti ispitivanja kojima bi se utvrdio učinak lijeka Refixia na genotoksičnost, plodnost, razvoj niti reproduktivnost.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Prašak

natrijev klorid

histidin

saharoza

polisorbat 80

manitol

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo

histidin

voda za injekcije

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili rekonstituirati s otopinama za infuziju osim s priloženom otopinom histidina.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvoreno

2 godine. Unutar roka valjanosti lijek Refixia može se čuvati na temperaturi do 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 mjeseci. Kad se jednom izvadi iz hladnjaka, lijek se ne smije ponovno vraćati u hladnjak. Na kutiji lijeka zabilježite datum početka čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom 24 sata kad se čuva u hladnjaku (2°C–8°C) te tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi (≤30°C).

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek treba se odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te se normalno ne preporučuje čuvanje dulje od 4 sata na sobnoj temperaturi (≤30°C) ili dulje od 24 sata u hladnjaku (2°C–8°C), osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja na sobnoj temperaturi i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Svako pakiranje sadrži:

– 1 staklenu bočicu (staklo tipa I) s praškom i čepom od klorobutilne gume

– 1 sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju

– 1 napunjenu štrcaljku s 4 ml otopine histidina s graničnikom (polipropilen), gumenim čepom klipa (bromobutil) i zatvaračem vrha štrcaljke s čepom (bromobutil)

– 1 potisni klip (polipropilen).

Veličina pakiranja: 1.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek Refixia primjenjuje se intravenski nakon rekonstitucije praška s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Nakon rekonstitucije otopina je bistra i bezbojna tekućina bez vidljivih čestica. Prije primjene potrebno je vizualno pregledati rekonstituirani lijek na prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti u uputi o lijeku.

Brzina primjene treba se odrediti prema razini ugodnosti za bolesnika i ne smije biti veća od maksimalne brzine injekcije od 4 ml/min.

Potrebni su i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovi medicinski proizvodi nisu uključeni u pakiranje lijeka Refixia.

Uvijek primjenjivati aseptičku tehniku.

Zbrinjavanje

Nakon injiciranja zbrinite štrcaljku s infuzijskim setom te bočicu s nastavkom za bočicu na siguran način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK‑2880 Bagsværd

Danska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

1. **PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
2. **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
3. **OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
4. **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Novo Nordisk A/S

Brennum Park 25K

DK‑3400 Hillerød

Danska

Novo Nordisk A/S

Hagedornsvej 1

DK‑2820 Gentofte

Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK‑2880 Bagsværd

Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

**• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

• na zahtjev Europske agencije za lijekove;

• prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

|  |  |
| --- | --- |
| **Opis** | **Do datuma** |
| Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): kako bi se ispitali mogući učinci nakupljanja PEG-a u koroidnom spletu mozga i drugim tkivima/organima, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji proizlaze iz registra bolesnika oboljelih od hemofilije u skladu s dogovorenim planom ispitivanja. | Predaja rezultata ispitivanja:  Q2-2028 |

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

**A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Prašak: 500 IU nonakog beta pegola (pribl. 125 IU/ml nakon pripreme)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbat 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za primjenu u venu, nakon pripreme

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 mjeseci. Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1193/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 500 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Refixia 500 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 IU

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Prašak: 1000 IU nonakog beta pegola (pribl. 250 IU/ml nakon pripreme)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbat 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za primjenu u venu, nakon pripreme

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 mjeseci. Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1193/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 1000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Refixia 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1000 IU

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Prašak: 2000 IU nonakog beta pegola (pribl. 500 IU/ml nakon pripreme)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak:

natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbat 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za primjenu u venu, nakon pripreme

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 mjeseci. Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1193/003

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 2000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Refixia 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2000 IU

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Napunjena štrcaljka**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za lijek Refixia

Otopina histidina

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

4 ml

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

**Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

**Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

nonakog beta pegol

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.



**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

• Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.

• Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.

• Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.

• Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Refixia i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Refixia

3. Kako primjenjivati lijek Refixia

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati lijek Refixia

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Refixia i za što se koristi**

**Što je Refixia**

Refixia sadrži djelatnu tvar nonakog beta pegol, a to je dugodjelujući rekombinantni koagulacijski faktor IX. Faktor IX je protein koji se prirodno nalazi u krvi i pomaže zaustaviti krvarenja.

**Za što se Refixiakoristi**

Refixia se koristi za liječenje i sprječavanje krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođen nedostatak faktora IX) u dobi od 12 i više godina.

U bolesnika s hemofilijom B, faktor IX nedostaje ili nema ispravnu funkciju. Refixia zamjenjuje taj faktor IX koji nedostaje ili ne djeluje pravilno te pomaže u stvaranju ugrušaka na mjestu krvarenja. Kada krvarite Refixia se aktivira u krvi kako bi se stvorio faktor IX.

**2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Refixia**

**Nemojte primjenjivati lijek Refixia:**

• ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

• ako ste alergični na proteine hrčka.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, obratite se svom liječniku prije nego što primijenite ovaj lijek.

**Upozorenja i mjere opreza**

**Alergijske reakcije i razvoj inhibitora**

U rijetkim slučajevima postoji rizik od pojave iznenadne i teške alergijske reakcije (npr. anafilaktičke reakcije) na lijek Refixia. Odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako imate znakove alergijske reakcije, kao što su osip, koprivnjača, urtike, svrbež na velikim površinama kože, crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka, poteškoće pri gutanju ili disanju, nedostatak zraka, piskanje pri disanju, stezanje u prsnom košu, blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca i/ili omaglica.

Možda će Vam biti potrebna hitna liječnička pomoć. Vaš će liječnik možda napraviti i pretragu krvi kako bi provjerio da li ste razvili inhibitore faktora IX (neutralizirajuća protutijela) na lijek jer se inhibitori mogu razviti zajedno s alergijskim reakcijama. Ako imate takva protutijela, možete imati povećani rizik od pojave iznenadnih i teških alergijskih reakcija (npr. anafilaktičke reakcije) tijekom budućeg liječenja faktorom IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lijekove koji sadrže faktor IX početno liječenje lijekom Refixia treba provesti u bolnici ili u prisutnosti zdravstvenog radnika na mjestu gdje se po potrebi može pružiti odgovarajuća medicinska pomoć u slučaju alergijskih reakcija.

Odmah se obratite liječniku ako se krvarenje ne zaustavi kako bi trebalo ili ako morate značajno povećati primjenu lijeka Refixia kako biste zaustavili krvarenje. Vaš će liječnik napraviti pretragu krvi kako bi provjerio da li ste razvili inhibitore (neutralizirajuća protutijela) na lijek Refixia. Rizik razvoja inhibitora najveći je ako niste prethodno liječeni lijekovima s faktorom IX, npr. u male djece.

**Krvni ugrušci**

Obratite se svom liječniku ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas jer postoji povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka tijekom liječenja lijekom Refixia:

• nedavno ste imali kirurški zahvat

• bolujete od neke druge ozbiljne bolesti, npr. bolest jetre, bolest srca ili imate rak

• imate faktore rizika za bolest srca, npr. visoki krvni tlak, pretilost ili pušenje.

**Poremećaj bubrega (nefrotski sindrom)**

U rijetkim slučajevima postoji rizik od razvoja određenog poremećaja bubrega koji se naziva ‘nefrotski sindrom’ nakon velikih doza faktora IX u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u povijesti bolesti.

**Poteškoće povezane s kateterom**

Ako imate centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), na mjestu postavljenog katetera mogu se razviti infekcije ili krvni ugrušci.

**Drugi lijekovi i Refixia**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete lijek Refixia.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Refixia ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

**Refixia sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

**3. Kako primjenjivati lijek Refixia**

Liječenje lijekom Refixia započet će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom B. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni kako primijeniti lijek Refixia.

Liječnik će Vam izračunati dozu lijeka. Doza će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o tome za što se lijek primjenjuje.

**Sprječavanje krvarenja**

Doza lijeka Refixia je 40 internacionalnih jedinica (IU) po kg tjelesne težine. Daje se u obliku jedne injekcije svaki tjedan. Vaš liječnik može odabrati drugu dozu ili učestalost primanja injekcije, ovisno o Vašoj potrebi.

**Liječenje krvarenja**

Doza lijeka Refixia je 40 internacionalnih jedinica (IU) po kg tjelesne težine. Ovisno o mjestu i jačini krvarenja možda ćete trebati veću dozu (80 IU po kg) ili dodatne injekcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o potrebnoj dozi i broju injekcija.

**Primjena u djece i adolescenata**

Refixia se može primjenjivati samo u adolescenata (12 i više godina starosti). Doza za adolescente se također računa ovisno o tjelesnoj težini i jednaka je onoj za odrasle.

**Kako se Refixia primjenjuje**

Refixia se primjenjuje injekcijom u venu. Za više informacija pogledajte ‘Upute za uporabu lijeka Refixia’.

**Ako primijenite više lijeka Refixia nego što ste trebali**

Ako primijenite više lijeka Refixia nego što ste trebali, obratite se svom liječniku.

Odmah se obratite liječniku ako morate značajno povećati primjenu lijeka Refixia kako biste zaustavili krvarenje. Za dodatne informacije pogledajte dio 2 ‘Alergijske reakcije i razvoj inhibitora’.

**Ako ste zaboravili primijeniti lijek Refixia**

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, injicirajte propuštenu dozu čim se sjetite. Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako imate nedoumica, obratite se svom liječniku.

**Ako prestanete primjenjivati lijek Refixia**

Ako prestanete primjenjivati lijek Refixia, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće stati. Nemojte prestati primjenjivati lijek Refixia bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće su alergijske reakcije na ovaj lijek.

U slučaju pojave iznenadnih i teških alergijskih reakcija (npr. anafilaktička reakcija) primjena injekcije se mora odmah prekinuti. Odmah se obratite liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako imate rane znakove alergijske reakcije kao što su:

• poteškoće pri gutanju ili otežano disanje

• nedostatak zraka ili piskanje pri disanju

• stezanje u prsnom košu

• crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka

• osip, koprivnjača, urtike ili svrbež

• blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca i/ili omaglica (niski krvni tlak).

**Pri primjeni lijeka Refixia primijećene su sljedeće nuspojave:**

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

• svrbež (pruritus)

• kožne reakcije na mjestu injiciranja

• osjećaj mučnine

• osjećaj teškog umora.

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

• alergijske reakcije (preosjetljivost). Mogu biti teške i opasne po život (anafilaktičke reakcije)

• osjećaj lupanja srca

• navale vrućine.

**Nuspojave nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

• neutralizirajuća protutijela (inhibitori).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati lijek Refixia**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Refixia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, te na naljepnicama na bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake ‘Rok valjanosti’. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Refixia se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci. Zabilježite na kutiji datum kada je lijek Refixia izvađen iz hladnjaka i stavljen na sobnu temperaturu. Taj novi rok valjanosti ne smije biti nakon onog prvobitno navedenog na kutiji. Ako se lijek ne iskoristi prije novog roka valjanosti, potrebno ga je baciti. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku.

Injekciju primijenite odmah nakon pripreme. Ako se ne može primijeniti odmah, primijenite je u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2°C–8°C ili u roku od 4 sata ako se čuva izvan hladnjaka na maksimalnoj temperaturi od 30°C.

Prašak u bočici bijele je do bjelkaste boje. Nemojte upotrijebiti prašak ako mu se boja promijenila.

Pripremljena otopina je bistra i bezbojna. Nemojte upotrijebiti pripremljenu otopinu ako primijetite bilo kakve čestice ili ako je došlo do promjene boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Refixia sadrži**

• Djelatna tvar je nonakog beta pegol (pegilirani humani koagulacijski faktor IX (rDNK)). Jedna bočica lijeka Refixia nominalno sadrži 500 IU, 1000 IU ili 2000 IU nonakog beta pegola, što nakon pripreme s otopinom histidina približno odgovara 125 IU/ml, 250 IU/ml odnosno 500 IU/ml.

• Drugi sastojci u prašku su natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbat 80, manitol, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

• Sastojci u steriliziranom otapalu su histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

**Kako Refixia izgleda i sadržaj pakiranja**

• Refixia je dostupna kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (500 IU, 1000 IU ili 2000 IU praška u bočici i 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu – veličina pakiranja: 1).

• Prašak je bijel do bjelkast, a otapalo je bistro i bezbojno.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

|  |  |
| --- | --- |
| **Upute za uporabu lijeka Refixia**  Prije primjene lijeka Refixia pažljivo pročitajte ove upute.  Refixia dolazi u obliku praška. Prije injiciranja lijek mora biti pripremljen s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Otapalo je otopina histidina. Pripremljeni lijek mora biti injiciran u venu (intravenska (i.v.) injekcija). Pribor u ovome pakiranju namijenjen je za pripremu i injiciranje lijeka Refixia.  Trebat će Vam i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovi medicinski proizvodi nisu uključeni u pakiranje lijeka Refixia.  **Nemojte koristiti pribor ako niste s liječnikom ili medicinskom sestrom prošli odgovarajuću edukaciju.**  **Uvijek operite ruke i pobrinite se da područje oko Vas bude čisto.**  Kada pripremate i injicirate lijek izravno u venu, važno je **koristiti čistu tehniku bez mikroorganizama (aseptička tehnika).** Nepravilnom tehnikom u krvotok se mogu unijeti mikroorganizmi, koji mogu uzrokovati infekciju krvi.  **Nemojte otvarati pribor dok niste spremni da ga primijenite.**  **Nemojte koristiti pribor ako je pao ili ako je oštećen.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.  **Nemojte koristiti pribor ako mu je istekao rok valjanosti.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. Rok valjanosti otisnut je na kutiji, bočici, nastavku za bočicu i napunjenoj štrcaljki.  **Nemojte koristiti pribor ako sumnjate da je onečišćen.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.  **Nemojte bacati u otpad niti jedan predmet iz pribora dok ne injicirate pripremljenu otopinu.**  **Pribor je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.** | |
| **Sadržaj**  Pakiranje sadrži:  • 1 bočicu s praškom Refixia  • 1 nastavak za bočicu  • 1 napunjenu štrcaljku s otapalom  • 1 potisni klip (nalazi se ispod štrcaljke) | |
|  | |
| **1. Pripremite bočicu i štrcaljku**  • **Uzmite onoliki brojpakiranja lijeka Refixia koliko trebate.**  • **Provjerite rok valjanosti.**  • **Provjerite naziv, jačinu i boju** na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek.  • **Operite ruke** i dobro ih osušite čistim ručnikom ili na zraku.  • Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. **Potisni klip ostavite u kutiji nedirnut.**  • **Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu.** To možete postići držeći ih u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke.  • **Ne koristite nikakav drugi način za zagrijavanje** bočice i napunjene štrcaljke. |  |
| • **Uklonite plastični zatvarač** s bočice**. Ako plastični zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu.**  • **Obrišite gumeni čep sterilnim alkoholnim tupferom** i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru.  • **Ne dirajte gumeni čep prstima jer na taj način možete prenijeti mikroorganizme.** |  |
| **2. Pričvrstite nastavak za bočicu**  • **Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu.**  **Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu.**  **Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog pokrova.** Ako dotaknete šiljak na nastavku za bočicu, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. |  |
| • **Stavite bočicu na ravnu i čvrstu podlogu.**  • **Preokrenite zaštitni pokrov** i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu.  **Kad ste ga pričvrstili, nemojte odvajati nastavak za bočicu s bočice.** |  |
| • Lagano **stisnite zaštitni pokrov** palcem i kažiprstom kako je prikazano.  **Skinite zaštitni pokrov** s nastavka za bočicu.  **Nemojte podići nastavak za bočicu s bočice** kad skidate zaštitni pokrov. |  |
| **3. Pričvrstite potisni klip na štrcaljku**  • Uhvatite potisni klip za široki kraj i izvadite ga iz kutije. **Nemojte dodirivati bočne stranice niti navoj potisnog klipa.** Ako dotaknete bočne stranice ili navoj, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.  • **Odmah** spojite potisni klip sa štrcaljkom tako da ga navijate u smjeru kazaljke na satu u klip koji se nalazi u napunjenoj štrcaljki, sve dok ne osjetite otpor. |  |
| • **Uklonite zatvarač štrcaljke** s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji.  • **Nemojte dodirnuti vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke.** Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.  **Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.** |  |
| • **Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku** na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor. |  |
| **4. Pripremite otopinu od praška i otapala**  • **Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu** s bočicom prema dolje.  • **Pritisnite potisni klip** kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu. |  |
| • **Pritišćući potisni klip do kraja, nježno vrtite** bočicu dok se sav prašak ne otopi.  **Bočicu nemojte tresti jer će to izazvati pjenjenje.**  • **Provjerite pripremljenu otopinu.** Mora biti bistra i bezbojna i ne smije sadržavati vidljive čestice. **Ako primijetite čestice ili promjenu boje, nemojte koristiti otopinu**. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. |  |
| **Preporučuje se primijeniti lijek Refixia odmah nakon pripreme za primjenu.** Naime, ako se ne primijeni odmah, lijek možda više neće biti sterilan, pa bi mogao uzrokovati infekcije.  **Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka Refixia,** morate je upotrijebiti unutar 4 sata ako je čuvate na sobnoj temperaturi (do 30°C), odnosno unutar 24 sata ako je čuvate u hladnjaku (2°C–8°C). Pripremljeni lijek čuvajte u bočici.  **Pripremljenu otopinu lijeka Refixia ne smijete zamrzavati niti čuvati u štrcaljkama.**  **Pripremljenu otopinu lijeka Refixia držite podalje od izravne svjetlosti.**  Ako za dozu trebate više od jedne bočice, ponovite korake od **A** do **J** s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama dok ne dobijete potrebnu dozu. | |
| • **Držite potisni klip pritisnutim do kraja**.  • **Okrenite štrcaljku** s bočicom naopako.  • **Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag** dok pripremljena otopina puni štrcaljku.  • **Lagano povucite potisni klip prema dolje** kako biste uvukli pripremljenu otopinu u štrcaljku.  • **Ako trebate samo dio sadržaja bočice, pomoću skale na štrcaljki odredite koliko pripremljene otopine ćete uvući, u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.**  Ako se u bilo kojem trenutku u štrcaljki pojavi zrak, ubrizgajte ga natrag u bočicu.  • Dok držite bočicu okrenutu naopako, **lagano lupnite štrcaljku** kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.  • **Polako pritišćite potisni klip** dok svi mjehurići zraka ne izađu. |  |
| • Sa štrcaljke **odvijte nastavak za bočicu** zajedno s bočicom.  • **Nemojte dodirivati vrh štrcaljke.** Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. |  |
| **5. Injicirajte pripremljenu otopinu**  Refixia je sada spremna za injiciranje u venu.  • Injicirajte pripremljenu otopinu u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.  • Injicirajte polako tijekom 1 do 3 minute.  • Refixia se ne smije miješati s drugim intravenskim infuzijskim otopinama ili lijekovima.  **Injiciranje lijeka Refixia putem konektora za primjenu bez igle za intravenske (i.v.) katetere**  **Oprez:** Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla i oblikovana da bude kompatibilna sa standardnim luer-lock nastavcima. Neki konektori za primjenu bez igle s unutrašnjim šiljkom nisu kompatibilni s napunjenom štrcaljkom. Ova inkompatibilnost može onemogućiti primjenu lijeka i/ili dovesti do oštećenja konektora za primjenu bez igle.  Injiciranje otopine putem centralnog venskog pristupa (CVAD, engl. *central venous access device*) kao što su centralni venski kateter ili potkožni port:  • Koristite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika). Slijedite upute o pravilnoj uporabi Vašeg konektora i CVAD-a u suradnji s liječnikom ili medicinskom sestrom.  • Injiciranje u CVAD može zahtijevati uporabu sterilne plastične štrcaljke od 10 ml za uvlačenje pripremljene otopine. To treba učiniti odmah nakon koraka J.  • Ako CVAD liniju treba isprati prije ili nakon injekcije lijeka Refixia, upotrijebite 9 mg/ml otopinu natrijeva klorida za injekciju. | |
| **Odlaganje otpada**  • **Nakon injiciranja, oprezno bacite u otpad** neiskorištenu otopinu lijeka Refixia, štrcaljku s infuzijskim setom, bočicu s nastavkom za bočicu i drugi otpadni materijal, u skladu s uputama koje ste dobili od ljekarnika.  Ne bacajte u obični kućni otpad. |  |
| **Nemojte razdvajati pribor prije bacanja u otpad.**  **Pribor nemojte ponovno koristiti.** | |