**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.



**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Refixia 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Refixia 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Refixia 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Refixia 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE nonakog beta pegol\*.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml Refixia ca. 125 IE nonakog beta pegol.

Refixia 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE nonakog beta pegol\*.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml Refixia ca. 250 IE nonakog beta pegol.

Refixia 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE nonakog beta pegol\*.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml Refixia ca. 500 IE nonakog beta pegol.

\*rekombinant human faktor IX, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO), kovalent konjugert til et polyetylenglykol (PEG) på 40 kDa.

Styrken (internasjonale enheter) bestemmes ved bruk av ett-trinns koagulasjonstest i henhold til den europeiske farmakopé. Den spesifikke aktiviteten til Refixia er ca. 152 IE/mg protein.

Refixia er en renset rekombinant human faktor IX (rFIX) med et polyetylenglykol (PEG) på 40 kDa selektivt festet til spesifikke N-koblede glykaner i rFIX-aktiveringspeptidet. Ved aktivering av Refixia blir aktiveringspeptidet inkludert polyetylenglykoldelen på 40 kDa spaltet av, slik at det opprinnelige aktiverte faktor IX-molekylet blir igjen. Den primære aminosyresekvensen av rFIX i Refixia er identisk med den Ala148 alleliske formen av human plasmaderivert faktor IX. Ingen tilsetninger av human eller animalsk opprinnelse brukes i cellekulturen, rensingen, konjugeringen eller formuleringen av Refixia.

Hjelpestoff med kjent effekt

Mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til offwhite.

Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

pH: 6,4.

Osmolalitet: 272 mosmol/kg.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter fra 12 år og oppover med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel).

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal utføres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av hemofili.

Tidligere ubehandlede pasienter

Sikkerhet og effekt av Refixia hos tidligere ubehandlede pasienter har ennå ikke blitt fastslått.

Overvåkning av behandlingen

Rutinemessig overvåkning av faktor IX-aktivitetsnivåer med hensyn til dosejustering er ikke nødvendig. I det kliniske studieprogrammet ble det ikke utført dosejustering. Gjennomsnittlige bunnivåer over 15 % ved steady state av faktor IX ble observert for alle aldersgrupper. Se pkt. 5.2 for detaljer.

Som følge av interferensen mellom polyetylenglykol (PEG) og ulike aPTT-reagenser i ett-trinns koagulasjonstesten, anbefales det å bruke en kromogentest (f.eks. Rox Factor IX eller Biophen), når overvåkning er nødvendig. Dersom en kromogentest ikke er tilgjengelig, anbefales det å bruke en ett-trinns koagulasjonstest med et aPTT-reagens (f.eks. Cephascreen) som er kvalifisert til bruk med Refixia. For modifiserte langtidsvirkende faktorpreparater er det kjent at resultater fra ett-trinns koagulasjontesten er svært avhengig av aPTT-reagenset og referansestandarden som brukes. For Refixia vil noen reagenser forårsake underestimering (30–50 %), mens de fleste reagenser som inneholder silika vil forårsake kraftig overestimering av faktor IX-aktiviteten (mer enn 400 %). Silikabaserte reagenser bør derfor unngås. Det anbefales å bruke et referanselaboratorium når en kromogentest eller en kvalifisert ett-trinns koagulasjonstest ikke er tilgjengelig lokalt.

Dosering

Antall administrerte enheter av faktor IX uttrykkes i internasjonale enheter (IE) i henhold til den nåværende WHO-standard for faktor IX-preparater. Faktor IX-aktiviteten i plasma uttrykkes enten i prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (relativt til en internasjonal standard for faktor IX i plasma).

*Profylakse*

40 IE/kg kroppsvekt én gang per uke.

Justering av doser og administrasjonsintervall kan vurderes basert på oppnådde FIX-nivåer og individuell blødningstendens. Bunnivåer oppnådd med doseregimet 40 IE/kg én gang per uke er oppsummert i pkt. 5.2.

Pasienter som får profylakse og som glemmer en dose, rådes til å ta dosen sin når de oppdager det, og deretter fortsette med det vanlige doseregimet med dosering én gang per uke. En dobbel dose skal unngås.

*Behandling ved behov*

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av blødningsstedet og blødningens alvorlighetsgrad. Se tabell 1 for doseringsveiledning ved blødningsepisoder.

**Tabell 1 Behandling av blødningsepisoder med Refixia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Blødningsgrad** | **Anbefalt dose IE/kg av Refixia** | **Doseringsanbefalinger** |
| Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.  Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom. | 40 | Én enkeltdose anbefales. |
| Alvorlige eller livstruende blødninger. | 80 | Ytterligere doser på 40 IE/kg kan gis. |

*Kirurgi*

Dosenivået og doseringsintervallene ved kirurgi avhenger av inngrepet og lokal praksis. Generelle anbefalinger er gitt i tabell 2.

**Tabell 2 Behandling med Refixia ved kirurgi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Type kirurgisk inngrep** | **Anbefalt dose IE/kg kroppsvekt** | **Doseringsanbefalinger** |
| Mindre inngrep inkludert tanntrekning. | 40 | Ytterligere doser kan gis hvis nødvendig. |
| Større inngrep. | 80 | Preoperativ dose. |
| 40 | Vurder to gjentatte doser på 40 IE/kg (med intervaller på 1–3 dager) den første uken etter inngrepet.  På grunn av den lange halveringstiden til Refixia kan doseringshyppigheten i den postoperative perioden utvides til én gang per uke etter den første uken inntil blødningen stopper og tilheling er oppnådd. |

*Pediatrisk populasjon*

Doseanbefalingene hos ungdom (12–18 år) er de samme som hos voksne: 40 IE/kg kroppsvekt. Langtidssikkerhet for Refixia hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Refixia administreres ved intravenøs bolusinjeksjon over flere minutter etter at pulveret til injeksjonsvæske er rekonstituert med histidinoppløsningsvæsken. Administrasjonshastigheten bør bestemmes ut fra pasientens velbefinnende opp til en maksimal injeksjonshastighet på 4 ml/min.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Ved egenadministrering eller administrering utført av en omsorgsperson er riktig opplæring nødvendig.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon overfor hamsterprotein.

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Overfølsomhet

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme med Refixia. Preparatet inneholder spor av hamsterproteiner. Dersom symptomer på overfølsomhet oppstår, skal pasienter rådes til umiddelbart å avbryte bruken av legemidlet, samt kontakte lege. Pasienter bør informeres om de tidlige tegnene på overfølsomhetsreaksjoner, herunder elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon samt anafylaksi.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk anvendes.

Inhibitorer

Etter gjentatt behandling med preparater med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) skal pasienter overvåkes for utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer), som bør kvantifiseres i Bethesdaenheter (BE) ved bruk av egnet biologisk testing.

Det har vært rapporter i litteraturen som viser en korrelasjon mellom forekomsten av en faktor IX-inhibitor og allergiske reaksjoner. Pasienter som opplever allergiske reaksjoner skal derfor evalueres for tilstedeværelse av en inhibitor. Det bør bemerkes at pasienter med faktor IX-inhibitorer kan ha økt risiko for anafylaksi ved etterfølgende eksponering for faktor IX.

Som følge av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX-preparater skal de første administrasjonene av faktor IX, avhengig av behandlende leges vurdering, utføres under medisinsk observasjon hvor det kan gis egnet medisinsk behandling mot allergiske reaksjoner.

I tilfeller med FIX-restaktivitetsnivå er det en risiko for interferens, når det utføres inhibitortesting med Nijmegen modifisert Bethesda-analyse. Derfor er et trinn med forvarming eller “wash-out” anbefalt for å sikre detektering av inhibitorer i lav titer.

Tromboembolisme

Som følge av den potensielle risikoen for trombotiske komplikasjoner, skal klinisk overvåkning av tidlige tegn på trombotisk og konsumptiv koagulopati initieres med egnet biologisk testing når dette preparatet administreres til pasienter med leversykdom, til pasienter etter operasjon, til nyfødte spedbarn eller til pasienter med risiko for trombotiske fenomener eller DIC. Fordelen med behandling med Refixia i disse situasjonene skal veies mot risikoen for disse komplikasjonene.

Kardiovaskulær hendelse

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsbehandling med FIX øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Dersom det er nødvendig med medisinsk utstyr for sentral venøs tilgang (CVAD), bør risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på stedet hvor kateteret sitter, vurderes.

Pediatrisk populasjon

Refixia er ikke indisert for bruk hos barn (under 12 år). De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og for ungdom (12–18 år).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som «natriumfritt».

Registrering av bruk

Det anbefales sterkt at preparatets navn og batchnummer noteres hver gang Refixia administreres til en pasient, dette for å sikre en kobling mellom pasienten og legemidlets batchnummer.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjoner mellom preparater med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) og andre legemidler er blitt rapportert.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Det er ikke utført reproduksjonsstudier med faktor IX hos dyr. På grunn av den sjeldne forekomsten av hemofili B blant kvinner, er ikke erfaring med bruk av faktor IX under graviditet og amming tilgjengelig. Av den grunn bør faktor IX kun brukes under graviditet og amming dersom det er klart nødvendig.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Refixia har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikking, brekninger, hvesing) er observert i sjeldne tilfeller med rekombinante faktor IX-preparater, og kan i enkelte tilfeller utvikles til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi, og de har forekommet i nær tidsmessig tilknytning til utvikling av faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Nefrotisk syndrom er blitt rapportert etter forsøk på å indusere immuntoleranse hos pasienter med hemofili B med faktor IX-inhibitorer og en historie med allergiske reaksjoner.

I svært sjeldne tilfeller er det observert utvikling av antistoffer mot hamsterprotein med relaterte overfølsomhetsreaksjoner.

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor IX. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden vise seg i form av utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et hemofilispesialistsenter.

Det er en potensiell risiko for tromboemboliske episoder etter administrasjon av faktor IX-preparater, og risikoen er større for preparater med lav renhet. Bruk av faktor IX-preparater med lav renhet er blitt assosiert med tilfeller av hjerteinfarkt, disseminert intravaskulær koagulasjon, venetrombose og lungeembolisme. Bruk av faktor IX-preparater med høy renhet, slik som Refixia, er sjelden assosiert med slike bivirkninger.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er satt opp etter MedDRA-organklassesystemet (SOC og «Preferred Term Level»).

Frekvensene er vurdert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Totalt 115 tidligere behandlede mannlige pasienter med moderat eller alvorlig hemofili B er blitt eksponert for Refixia i totalt 170 pasientår i de fullførte kliniske studiene.

**Tabell 3 Frekvens av bivirkninger i kliniske studier**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklassesystem** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Overfølsomhet  Anafylaksi  Inhibitorer | Mindre vanlige  Ikke kjent  Ikke kjent |
| Hjertesykdommer | Palpitasjoner | Mindre vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme | Vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer | Pruritus\* | Vanlige |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Tretthet  Hetetokter  Reaksjoner på injeksjonsstedet\*\* | Vanlige  Mindre vanlige  Vanlige |

\*Pruritus omfatter termene pruritus og ørepruritus

\*\*Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter smerte på injeksjonsstedet, smerte på infusjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet og utslett på injeksjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I en pågående studie hos tidligere ubehandlede pasienter har anafylaksi forekommet med nær tidsmessig tilknytning til utvikling av faktor IX-inhibitorer etter behandling med Refixia. Det er ikke tilstrekkelige data til å gi informasjon om inhibitorinsidens hos tidligere ubehandlede pasienter.

Pediatrisk populasjon

Refixia er indisert til pasienter fra 12 år og oppover. Ingen forskjell i sikkerhetsprofilen til Refixia mellom tidligere behandlede ungdommer (12–18 år) og voksne pasienter ble observert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Overdoser opptil 169 IE/kg er blitt rapportert i kliniske studier. Ingen symptomer assosiert med overdoser er blitt rapportert.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktor IX, ATC-kode: B02B D04.

Virkningsmekanisme

Refixia er en renset rekombinant human faktor IX (rFIX) med et polyetylenglykol (PEG) på 40 kDa konjugert til proteinet. Den gjennomsnittlige molekylvekten til Refixia er ca. 98 kDa, og molekylvekten til proteindelen alene er 56 kDa. Ved aktivering av Refixia blir aktiveringspeptidet inkludert polyetylenglykoldelen på 40 kDa spaltet av, slik at det opprinnelige aktiverte faktor IX-molekylet blir igjen.

Faktor IX er et glykoprotein med én enkel kjede. Det er en vitamin K-avhengig koagulasjonsfaktor som syntetiseres i leveren. Faktor IX blir aktivert av faktor XIa og av faktor VII/vevsfaktorkompleks. Aktivert faktor IX, i kombinasjon med aktivert faktor VIII, aktiverer faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin, og et koagel dannes. Hemofili B er en kjønnsbundet arvelig forstyrrelse av blodkoagulasjonen forårsaket av reduserte nivåer av faktor IX og resulterer i kraftig blødning i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved hjelp av substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor IX, slik at temporær korreksjon av faktormangelen samt korreksjon av blødningstendensene muliggjøres.

Klinisk effekt

Det fullførte kliniske studieprogrammet omfattet én fase 1-studie og fire multisenter ikke-kontrollerte fase 3-studier.

*Profylakse*

På tvers av alle aldersgrupper ble femtifire av pasientene behandlet med én ukentlig profylaktisk dose på 40 IE/kg. Av disse hadde 23 (43 %) pasienter ingen blødningsepisoder.

*Pivotal studie*

Den pivotale studien inkluderte 74 ungdommer (13–17 år) og voksne (18–65 år) som var behandlet tidligere. Studien omfattet en åpen arm med behandling i ca. 28 uker ved behov, og to armer med profylaktisk behandling med enkeltblindet randomisering til enten 10 IE/kg eller 40 IE/kg én gang per uke i ca. 52 uker. Ved sammenligning av behandling med 10 IE/kg og 40 IE/kg ble det funnet at årlig blødningsfrekvens hos pasienter i armen med 40 IE/kg var 49 % lavere enn blødningsfrekvensen (95 % KI: 5 %;73 %) for pasienter i armen med 10 IE/kg (p < 0,05).

Medianen (IQR) for total årlig blødningsfrekvens (ABR) hos pasienter (13–65 år) behandlet med en profylaktisk dose på 40 IE/kg én gang per uke var 1,04 (0,00; 4,01), mens ABR ved traumer var 0,00 (0,00; 2,05), ABR for ledd var 0,97 (0,00; 2,07) og spontan ABR var 0,00 (0,00; 0,99).

Det skal bemerkes at ABR ikke kan sammenlignes mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske studier.

I denne pivotale studien med unge og voksne pasienter var det 70 episoder med gjennombruddsblødning hos 16 av 29 pasienter i den profylaktiske armen med 40 IE/kg. Total suksessrate for behandling av gjennombruddsblødninger var 97,1 % (67 av 69 evaluerte blødninger). Totalt 69 (98,6 %) av de 70 blødningsepisodene ble behandlet med én injeksjon. Blødningsepisoder ble behandlet med Refixia 40 IE/kg for milde eller moderate blødninger.

Av 29 behandlede voksne og unge pasienter ble 13 pasienter med 20 målledd behandlet i ett år med én ukentlig profylaktisk dose på 40 IE/kg. Atten av disse 20 leddene (90 %) ble ikke lenger ansett som målledd ved slutten av studien.

*Behandling ved behov*

I den pivotale studien var det en ikke-randomisert arm hvor 15 pasienter ble behandlet ved behov med 40 IE/kg ved milde eller moderate blødninger og 80 IE/kg ved alvorlige blødninger. Den totale suksessraten (definert som «utmerket» eller «god») for behandling av blødninger var 95 % for 98 % av blødningene behandlet med én eller to injeksjoner.

Pediatrisk populasjon

Bruk av Refixia hos barn under 12 år er ikke indisert (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

En studie som inkluderte 25 pediatriske tidligere behandlede pasienter (alder 0–12 år) som fikk en profylaktisk dose på 40 IE/kg én gang per uke er utført.

Hos barn i alderen 0–12 år var medianen (IQR) for årlig blødningsfrekvens 1,0 (0,00; 2,06), og for spontanblødningsfrekvens 0,00 (0,00; 0,00).

For behandling av blødninger hos pediatriske pasienter var total suksessrate (definert som «utmerket» eller «god») 93 % (39 av 42 blødninger), der 36 (86 %) av blødningene ble stoppet med 1 injeksjon og 5 (12 %) av blødningene ble stoppet med 2 injeksjoner med Refixia.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt fullføringen av studien med Refixia hos tidligere ubehandlede pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Total hemostatisk effekt

Blødningsepisoder ble behandlet med Refixia 40 IE/kg ved milde eller moderate blødninger eller 80 IE/kg ved alvorlige blødninger, hvor én blødning ble evaluert som alvorlig. En total vurdering av hemostatisk effekt ble utført av pasienten eller omsorgspersonen (ved hjemmebehandling) eller utprøveren på studiestedet (ved behandling med tilsyn fra helsepersonell) ved bruk av en 4-punkts skala med vurderingene “utmerket”, “god”, “moderat” eller “dårlig”. Total suksessrate (definert som “utmerket” eller “god”) for behandling av blødninger var 93 % (551 av 591). Av de 597 behandlede blødningene som ble observert hos 79 (75 %) av de 105 pasientene, ble 521 (87 %) av blødningene stoppet med 1 injeksjon, og 60 (10 %) av blødningene stoppet med 2 injeksjoner med Refixia.

Suksessraten og nødvendig dose for behandling av blødningsepisoder var uavhengig av blødningsstedet. Suksessraten for behandling av blødningsepisoder var også uavhengig av om blødningen var traumatisk eller spontan av natur.

Kirurgi

Tre studier, hvorav én studie var en dedikert kirurgistudie, omfattet totalt 15 større og 26 mindre kirurgiske inngrep (pasienter i alderen 13 til 56 år). Hemostatisk effekt av Refixia under kirurgi ble bekreftet med en suksessrate på 100 % i de 15 større inngrepene i studiene. Alle evaluerte mindre inngrep ble vellykket gjennomført.

I en dedikert kirurgistudie omfattet effektanalysen 13 større kirurgiske inngrep som ble utført hos 13 tidligere behandlede voksne og unge pasienter. Inngrepene omfattet 9 ortopediske inngrep, 1 gastrointestinalt inngrep og 3 inngrep i munnhulen. Pasientene fikk 1 preoperativ injeksjon på 80 IE/kg på operasjonsdagen, og injeksjoner på 40 IE/kg postoperativt. En preoperativ dose på 80 IE/kg Refixia var effektiv, og ingen pasienter behøvde ytterligere doser på operasjonsdagen. I den postoperative perioden dag 1 til 6 og dag 7 til 13, var medianen henholdsvis 2,0 og 1,5 for antall ytterligere administrerte doser på 40 IE/kg. Gjennomsnittlig totalt forbruk av Refixia under og etter kirurgi var 241 IE/kg (område: 81–460 IE/kg).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Refixia har en forlenget halveringstid sammenlignet med ikke-modifisert faktor IX. Samtlige farmakokinetiske studier med Refixia ble utført på tidligere behandlede pasienter med hemofili B (faktor IX ≤ 2 %). Analysen av plasmaprøver ble utført ved bruk av ett-trinns koagulasjonstesten.

Farmakokinetiske parametere ved steady state for ungdom og voksne er vist i tabell 4

**Tabell 4 Farmakokinetiske parametere ved steady state for Refixia (40 IE/kg) hos ungdom og voksne (geometrisk gjennomsnitt (CV %))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FK-parameter** | **13–17 år  N = 3** | **≥18 år  N = 6** |
| Halveringstid (t1/2) (timer) | 103 (14) | 115 (10) |
| «Incremental recovery” (IR) (IE/ml per IE/kg) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| Areal under kurven (AUC)0–168 t  (IE \* timer/ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Clearance (CL) (ml/time/kg) | 0,4 (17) | 0,4 (11) |
| Gjennomsnittlig residenstid (MRT) (timer) | 144 (15) | 158 (10) |
| Distribusjonsvolum (Vss) (ml/kg) | 61 (31) | 66 (12) |
| Faktor IX-aktivitet 168 t etter dosering (IE/ml) | 0,29 (19) | 0,32 (17) |

Clearance = clearance justert for kroppsvekt; «incremental recovery» = «incremental recovery» 30 min etter dosering, distribusjonsvolum = distribusjonsvolum justert for kroppsvekt ved steady state. CV = variasjonskoeffisient.

Alle pasienter evaluert i den farmakokinetiske steady state-sesjonen, hadde faktor IX-aktivitetsnivåer over 0,24 IE/ml 168 timer etter dosering med en ukentlig dose på 40 IE/kg.

Farmakokinetiske enkeltdoseparametere for Refixia er oppført etter alder i tabell 5. Bruk av Refixia hos barn under 12 år er ikke indisert.

**Tabell 5 Farmakokinetiske enkeltdoseparametere for Refixia (40 IE/kg) etter alder (geometrisk gjennomsnitt (CV %)).**

| **FK-parameter** | **0–6 år**  **N = 12** | **7–12 år**  **N = 13** | **13–17 år**  **N = 3** | **≥18 år**  **N = 6** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Halveringstid (t1/2) (timer) | 70 (16) | 76 (26) | 89 (24) | 83 (23) |
| «Incremental recovery» (IR) (IE/ml per IE/kg) | 0,015 (7) | 0,016 (16) | 0,020 (15) | 0,023 (11) |
| Areal under kurven (AUC)inf  (IE \* timer/ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Clearance CL (ml/time/kg) | 0,8 (13) | 0,6 (22) | 0,5 (30) | 0,4 (15) |
| Gjennomsnittlig residenstid (MRT) (timer) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Distribusjonsvolum (Vss) (ml/kg) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |
| Faktor IX-aktivitet 168 t etter dosering (IE/ml) | 0,08 (16) | 0,11 (19) | 0,15 (60) | 0,17 (31) |

Clearance = clearance justert for kroppsvekt; «incremental recovery» = «incremental recovery» 30 min etter dosering, distribusjonsvolum = distribusjonsvolum justert for kroppsvekt ved steady state. CV = variasjonskoeffisient.

Som forventet var clearance justert for kroppsvekt hos pediatriske og unge pasienter høyere enn hos voksne. Ingen dosejustering var nødvendig for pediatriske eller unge pasienter i kliniske studier.

Gjennomsnittlige bunnivåer ved steady state er oppført i tabell 6, basert på alle målinger tatt før dosering hver 8. uke ved steady state for alle pasienter som fikk en dose på 40 IE/kg én gang per uke. Bruk av Refixia hos barn under 12 år er ikke indisert.

**Tabell 6 Gjennomsnittlige bunnivåer\* av Refixia (40 IE/kg) ved steady state**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0–6 år N = 12** | **7–12 år N = 13** | **13–17 år N = 9** | **18–65 år N = 20** |
| Estimerte gjennomsnittlige faktor IX-bunnivåer IE/ml (95 % KI) | 0,15 (0,13;0,18) | 0,19 (0,16;0,22) | 0,24 (0,20;0,28) | 0,29 (0,26;0,33) |

\* Faktor IX-bunnivåer = aktivitet av faktor IX målt før neste ukentlige dose (5 til 10 dager etter dosering) ved steady state.

Farmakokinetikk ble undersøkt hos 16 voksne og unge pasienter hvor 6 hadde normal vekt (BMI 18,5–24,9 kg/m2) og 10 var overvektige (BMI 25–29,9 kg/m2). Det var ingen tilsynelatende forskjeller i de farmakokinetiske profilene mellom normalvektige og overvektige pasienter.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I en toksisitetsstudie ved gjentatt dosering i aper ble det etter 3 timer sett milde og forbigående kroppsskjelvinger som avtok innen 1 time. Disse kroppsskjelvingene ble sett ved doser av Refixia (3750 IE/kg) som var mer enn 90 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker (40 IE/kg). Det ble ikke identifisert noen mekanisme bak skjelvingene. Skjelvinger er ikke blitt rapportert i de kliniske studiene.

Prekliniske data indikerer ingen fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering i rotter og aper.

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering i rotter og aper, ble 40 kDa polyetylenglykol (PEG) påvist ved immunhistokjemisk farging av epitelceller fra choroid plexus i hjernen. Dette funnet var ikke assosiert med vevsskade eller unormale kliniske tegn.

I distribusjons- og utskillelsesstudier i mus og rotter viste den 40 kDa polyetylenglykol (PEG)-delen av Refixia seg å være distribuert bredt til organer, eliminert fra organer og utskilt via plasma i urin (44–56 %) of feces (28–50 %). Basert på modellerte data ved bruk av observerte terminale halveringstider (15–49 dager) fra distribusjonsstudier i rottevev, vil den 40 kDa polyetylenglykol (PEG)-delen nå steady state-nivåer i alle humane vev innen 1–2 år med behandling.

Langtidsstudier på dyr for å evaluere karsinogeniteten av Refixia, eller studier for å fastslå effektene av Refixia på gentoksisitet, fertilitet, utvikling eller reproduksjon er ikke blitt utført.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Pulver

Natriumklorid

Histidin

Sukrose

Polysorbat 80

Mannitol

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Saltsyre (for justering av pH)

Oppløsningsvæske

Histidin

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Saltsyre (for justering av pH)

**6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller rekonstitueres med andre infusjonsvæsker enn den medfølgende histidinoppløsningsvæsken.

**6.3 Holdbarhet**

Uåpnet

2 år. Innenfor holdbarhetstiden kan Refixia oppbevares ved høyst 30 °C i én enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Når preparatet er tatt ut av kjøleskap, skal det ikke settes tilbake i kjøleskapet. Vennligst registrer datoen for start av oppbevaring i romtemperatur på preparatets kartong.

Etter rekonstituering

Det er påvist kjemisk og fysikalsk stabilitet i 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og i 4 timer ved oppbevaring i romtemperatur (ved høyst 30 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør det rekonstituerte preparatet brukes umiddelbart. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser innen bruk brukernes ansvar, og disse skal normalt ikke overstige 4 timer ved oppbevaring i romtemperatur (ved høyst 30 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaring i romtemperatur og oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hver pakning inneholder:

– 1 hetteglass av glass (type I) med pulver og gummipropp av klorbutyl

– 1 steril hetteglassadapter for rekonstituering

– 1 ferdigfylt sprøyte med stempelstopp (polypropylen) inneholdende 4 ml histidinoppløsningsvæske , et gummistempel (brombutyl) og en såkalt «tip cap»-sprøytehette med propp (brombutyl)

– 1 stempelstang (polypropylen).

Pakningsstørrelse à 1.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Refixia administreres intravenøst etter rekonstituering av pulveret med oppløsningsvæsken som finnes i sprøyten. Etter rekonstituering fremstår oppløsningen som en klar og fargeløs væske uten synlige partikler. Rekonstituert legemiddel skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrasjon, se pakningsvedlegget.

Administrasjonshastigheten bør bestemmes ut fra pasientens velbefinnende opp til en maksimal injeksjonshastighet på 4 ml/min.

Det trengs også et infusjonssett (slange og butterfly-kanyle), sterile alkoholservietter, gaskompresser og plaster. Dette utstyret er ikke inkludert i pakningen til Refixia.

Bruk alltid aseptisk teknikk.

Destruksjon

Etter injeksjon skal sprøyten med infusjonssettet og hetteglasset med hetteglassadapteren destrueres på en forsvarlig måte.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Novo Nordisk A/S

Brennum Park

DK-3400 Hillerød

Danmark

Novo Nordisk A/S

Hagedornsvej 1

DK-2820 Gentofte

Danmark

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

**• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdaterings-rapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

**• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

• på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

• når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

|  |  |
| --- | --- |
| **Beskrivelse** | **Forfallsdato** |
| PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke mulige effekter av akkumulering av PEG i choroid plexus i hjernen og andre vev/organer, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring og sende inn resultatene som kommer fra et hemofilipasient-register i henhold til en avtalt protokoll. | Innsendelse av studieresultater: Q2-2028 |

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Refixia 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

(rekombinant koagulasjonsfaktor IX)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Pulver: 500 IE nonakog beta pegol (ca. 125 IE/ml etter rekonstituering),

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Pulver:

natriumklorid, histidin, sukrose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroksid, saltsyre.

Oppløsningsvæske: Histidin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningen inneholder: 1 hetteglass med pulver, 4 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang og 1 hetteglassadapter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 30 °C) i en enkelt periode på opptil 6 måneder. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/17/1193/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Refixia 500 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Refixia 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

500 IE

**6. ANNET**

Novo Nordisk A/S

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Refixia 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

(rekombinant koagulasjonsfaktor IX)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Pulver: 1000 IE nonakog beta pegol (ca. 250 IE/ml etter rekonstituering),

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Pulver:

natriumklorid, histidin, sukrose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroksid, saltsyre.

Oppløsningsvæske: Histidin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningen inneholder: 1 hetteglass med pulver, 4 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang og 1 hetteglassadapter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 30 °C) i en enkelt periode på opptil 6 måneder. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/17/1193/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Refixia 1000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Refixia 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1000 IE

**6. ANNET**

Novo Nordisk A/S

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Refixia 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

(rekombinant koagulasjonsfaktor IX)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Pulver: 2000 IE nonakog beta pegol (ca. 500 IE/ml etter rekonstituering),

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Pulver:

natriumklorid, histidin, sukrose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroksid, saltsyre.

Oppløsningsvæske: Histidin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningen inneholder: 1 hetteglass med pulver, 4 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte, 1 stempelstang og 1 hetteglassadapter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 30 °C) i en enkelt periode på opptil 6 måneder. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Dato tatt ut av kjøleskap: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/17/1193/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Refixia 2000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Refixia 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2000 IE

**6. ANNET**

Novo Nordisk A/S

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Ferdigfylt sprøyte**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til Refixia

Histidinoppløsning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4 ml

**6. ANNET**

Novo Nordisk A/S

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Refixia 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

**Refixia 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

**Refixia 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

nonakog beta pegol

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.



**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

• Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.

• Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.

• Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.

• Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Refixia er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker Refixia

3. Hvordan du bruker Refixia

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Refixia

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Refixia er og hva det brukes mot**

**Hva Refixia er**

Refixia inneholder virkestoffet nonakog beta pegol og er et langtidsvirkende rekombinant koagulasjonsfaktor IX-preparat. Faktor IX er et protein som naturlig finnes i blodet og som hjelper med å stoppe blødning.

**Hva Refixiabrukes mot**

Refixia brukes til å behandle og forebygge blødninger hos pasienter fra 12 år og oppover med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel).

Hos pasienter med hemofili B er faktor IX fraværende eller den virker ikke slik den skal. Refixia erstatter faktor IX som ikke fungerer eller mangler, og hjelper blodet med å danne koagler på blødningsstedet. Når du blør, aktiveres Refixia i blodet for å danne faktor IX.

**2. Hva du må vite før du bruker Refixia**

**Bruk ikke Refixia:**

• dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

• dersom du er allergisk overfor hamsterproteiner.

Dersom du er usikker på om noe av det som er nevnt over gjelder deg, rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

**Allergiske reaksjoner og utvikling av inhibitorer**

Det er en sjelden risiko for at du kan få en plutselig og alvorlig allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor Refixia. Stopp injeksjonen og kontakt legeen din eller et akuttmottak umiddelbart hvis du har tegn på en allergisk reaksjon slik som utslett, elveblest, blemmer, kløe på store områder av huden, rødhet og/eller hevelse i lepper, tunge, ansikt eller hender, vansker med å svelge eller puste, kortpustethet, hvesende pust, tetthet i brystet, blek og kald hud, rask hjertefrekvens og/eller svimmelhet.

Det kan hende legen må behandle deg straks for disse reaksjonene. Det kan også hende at legen tar en blodprøve for å undersøke om du har utviklet faktor IX-inhibitorer (nøytraliserende antistoffer) mot legemidlet, da inhibitorer kan utvikles sammen med allergiske reaksjoner. Hvis du har slike antistoffer kan du ha økt risiko for å få plutselige og alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon) under fremtidig behandling med faktor IX.

På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX bør din første behandling med Refixia gis ved en medisinsk klinikk eller med helsepersonell til stede, slik at egnet medisinsk behandling mot allergiske reaksjoner kan gis hvis det er nødvendig.

Snakk med legen din umiddelbart dersom blødningen ikke stopper som forventet, eller hvis du må øke bruken av Refixia betydelig for å stoppe en blødning. Legen vil ta en blodprøve for å undersøke om du har utviklet inhibitorer (nøytraliserende antistoffer) mot Refixia. Risikoen for å utvikle inhibitorer er størst hvis du tidligere ikke har blitt behandlet med faktor IX-legemidler, f.eks. hos små barn.

**Blodpropp**

Rådfør deg med lege dersom noe av det følgende gjelder deg, da det er økt risiko for blodpropp under behandling med Refixia:

• du har nylig hatt en operasjon

• du lider av annen alvorlig sykdom, f.eks. leversykdom, hjertesykdom eller kreft

• du har risikofaktorer for hjertesykdom, f.eks. høyt blodtrykk, overvekt eller du røyker.

**Nyresykdom (nefrotisk syndrom)**

Etter høye doser med faktor IX hos hemofili B-pasienter med faktor IX-inhibitorer, og med tidligere allergiske reaksjoner, er det en sjelden risiko for å utvikle en bestemt nyresykdom som kalles «nefrotisk syndrom».

**Kateterrelaterte problemer**

Dersom du har utstyr for sentral venøs tilgang (CVAD), kan du utvikle infeksjoner eller blodpropper på kateterstedet.

**Andre legemidler og Refixia**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du bruker Refixia dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Refixia har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**Refixia inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, det vil si at det praktisk talt er «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Refixia**

Behandling med Refixia startes av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili B. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker på hvordan du skal bruke Refixia.

Legen beregner dosen din for deg. Dosen vil avhenge av vekten din og hva legemidlet brukes mot.

**Forebyggning av blødning**

Dosen av Refixia er 40 internasjonale enheter (IE) per kg kroppsvekt. Dosen gis som én injeksjon hver uke. Basert på ditt behov kan legen velge en annen dose eller velge hvor ofte injeksjonene bør gis.

**Behandling av blødning**

Dosen av Refixia er 40 internasjonale enheter (IE) per kg kroppsvekt. Avhengig av blødningsted og blødningens alvorlighetsgrad kan det hende du trenger en høyere dose (80 IE per kg) eller ekstra injeksjoner. Rådfør deg med lege om dosen og antall injeksjoner du trenger.

**Bruk av Refixia hos barn og ungdom**

Refixia kan kun brukes av ungdom (12 år og oppover). Dosen hos ungdom beregnes også etter kroppsvekt, og er den samme dosen som hos voksne.

**Hvordan gis Refixia**

Refixia gis som en injeksjon i en blodåre. Se «Bruksanvisning for Refixia» for å få mer informasjon.

**Dersom du tar for mye av Refixia**

Dersom du tar for mye av Refixia, skal du kontakte lege.

Dersom du må øke bruken av Refixia betydelig for å stoppe en blødning, skal du kontakte legen din umiddelbart. For ytterligere informasjon se avsnitt 2 «Allergiske reaksjoner og utvikling av inhibitorer».

**Dersom du har glemt å ta Refixia**

Dersom du glemmer en dose, skal du injisere den glemte dosen så snart du husker det. Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege dersom du er i tvil.

**Dersom du avbryter behandling med Refixia**

Dersom du avbryter behandlingen med Refixia, kan det være at du ikke lenger er beskyttet mot blødning eller at en pågående blødning ikke stoppes. Du må ikke avbryte behandlingen med Refixia uten å snakke med legen.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner kan forekomme med dette legemidlet.

Hvis det oppstår plutselige og alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. anafylaktiske reaksjoner), skal injeksjonen stoppes umiddelbart. Kontakt lege eller et akuttmottak umiddelbart hvis du har tidlige tegn på en allergisk reaksjon som:

• vansker med å svelge eller puste

• kortpustethet eller hvesende pust

• tetthet i brystet

• rødhet og/eller hevelse i lepper, tunge, ansikt eller hender

• utslett, elveblest, blemmer eller kløe

• blek og kald hud, rask hjertefrekvens og/eller svimmelhet (lavt blodtrykk).

**Følgende bivirkninger er blitt observert med Refixia:**

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

• kløe (pruritus)

• hudreaksjoner på injeksjonsstedet

• føle seg uvel (kvalm)

• føle seg veldig trett.

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

• allergiske reaksjoner (overfølsomhet). Dette kan bli alvorlig og kan være livstruende (anafylaktiske reaksjoner)

• hjertebank

• hetetokter.

**Bivirkninger med ukjent frekvens** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

• nøytraliserende antistoffer (inhibitorer)

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Refixia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Refixia etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på etikettene på hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Refixia kan tas ut av kjøleskapet og kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 30 °C) i en periode på maksimalt 6 måneder. Vennligst noter på kartongen datoen når Refixia tas ut av kjøleskapet og blir oppbevart i romtemperatur. Denne nye utløpsdatoen skal aldri overskride den som opprinnelig står på ytterkartongen. Hvis legemidlet ikke er blitt brukt før den nye utløpsdatoen, skal legemidlet kastes. Etter oppbevaring i romtemperatur skal preparatet ikke settes tilbake i kjøleskapet.

Bruk injeksjonsvæsken umiddelbart etter rekonstituering. Hvis den ikke kan brukes umiddelbart, skal den brukes innen 24 timer hvis den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C eller innen 4 timer hvis den oppbevares utenfor kjøleskap ved en temperatur på høyst 30 °C.

Pulveret i hetteglasset er et hvitt til offwhite pulver. Bruk ikke pulveret hvis fargen har endret seg.

Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs. Bruk ikke den rekonstituerte oppløsningen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Refixia**

• Virkestoff er nonakog beta pegol (pegylert human koagulasjonsfaktor IX (rDNA)). Hvert hetteglass med Refixia inneholder nominelt 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE nonakog beta pegol som tilsvarer henholdsvis ca. 125 IE/ml, 250 IE/ml eller 500 IE/ml etter rekonstituering med histidinoppløsningsvæske.

• Andre innholdsstoffer i pulveret er natriumklorid, histidin, sukrose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroksid og saltsyre.

• Innholdsstoffer i den steriliserte oppløsningsvæsken er histidin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og saltsyre.

**Hvordan Refixia ser ut og innholdet i pakningen**

• Refixia leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (500 IE, 1000 IE eller 2000 IE pulver i et hetteglass og 4 ml oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte, en stempelstang med en hetteglassadapter – pakningsstørrelse på 1).

• Pulveret er hvit til offwhite, og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmark

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

|  |  |
| --- | --- |
| **Bruksanvisning for Refixia**  Les disse instruksjonene nøye før bruk av Refixia.  Refixia leveres som et pulver. Før injeksjon må det rekonstitueres med oppløsningsvæsken som er i sprøyten. Oppløsningsvæsken er en oppløsning med histidin. Det rekonstituerte preparatet skal injiseres i en blodåre (intravenøs (i.v.) injeksjon). Utstyret i denne pakningen er utformet for å rekonstituere og injisere Refixia.  Du trenger også et infusjonssett (slange og butterfly-kanyle), sterile alkoholservietter, gaskompresser og plaster, disse er ikke inkludert i pakningen til Refixia.  **Bruk ikke utstyret uten ordentlig opplæring fra legen din eller sykepleier.**  **Vask alltid hendene, og forsikre deg om at området rundt deg er rent.**  Når du tilbereder og injiserer legemiddel direkte i en blodåre, er det viktig å **bruke en ren og bakteriefri (aseptisk) teknikk. Feil** teknikk kan tilføre bakterier som kan infisere blodet.  **Ikke åpne utstyret før du er klar til å bruke det.**  **Bruk ikke utstyret dersom det har blitt utsatt for støt, eller dersom det er skadd.** Bruk i stedet en ny pakning.  **Bruk ikke utstyret dersom utløpsdatoen er overskredet.** Bruk i stedet en ny pakning. Utløpsdatoen er trykket på ytterkartongen, på hetteglasset, på hetteglassadapteren og på den ferdigfylte sprøyten.  **Bruk ikke utstyret hvis du mistenker at det er forurenset.** Bruk i stedet en ny pakning.  **Kast ikke noen av delene før du har injisert den rekonstituerte oppløsningen.**  **Utstyret er kun til engangsbruk.** | |
| **Innhold**  Pakningen inneholder:  • 1 hetteglass med Refixia pulver  • 1 hetteglassadapter  • 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske  • 1 stempelstang (ligger under sprøyten) | |
|  | |
| **1. Klargjøre hetteglasset og sprøyten**  • **Ta frem det antallet pakninger med Refixiasom du trenger.**  • **Kontroller utløpsdatoen.**  • **Kontroller navnet, styrken og fargen** på pakningen for å forsikre deg om at den inneholder det riktige preparatet.  • **Vask hendene dine**, og tørk dem ordentlig ved bruk av et rent håndkle eller lufttørking.  • Ta hetteglasset, hetteglassadapteren og den ferdigfylte sprøyten ut av kartongen. **La stempelstangen ligge urørt igjen i kartongen.**  • **Hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten tempereres til romtemperatur.** Du kan gjøre dette ved å holde dem i hendene inntil de kjennes like varme som hendene dine.  • **Ikke bruk noen andre metoder for å** **varme** hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten. |  |
| • **Fjern plastlokket** fra hetteglasset. **Dersom plastlokket er løst eller mangler, skal hetteglasset ikke brukes.**  • **Tørk av gummiproppen med en steril alkoholserviett**, og la den tørke noen få sekunder før bruk for å sikre at den er så bakteriefri som mulig.  • **Ikke berør gummiproppen med fingrene dine, da dette kan overføre bakterier.** |  |
| **2. Tilkoble hetteglassadapteren**  • **Fjern beskyttelsespapiret fra hetteglassadapteren.**  **Dersom beskyttelsespapiret ikke er fullstendig forseglet, eller dersom det er ødelagt, bruk ikke hetteglassadapteren.**  **Ikke ta hetteglassadapteren ut av beskyttelseshetten med fingrene.** Hvis du berører spissen på hetteglassadapteren, kan bakterier overføres fra fingrene dine. |  |
| • **Plasser hetteglasset på et flatt og stødig underlag.**  • **Snu på beskyttelseshetten,** og klikk hetteglassadapteren fast på hetteglasset.  **Når hetteglassadapteren er festet, skal den ikke fjernes fra hetteglasset.** |  |
| • **Trykk beskyttelseshetten lett sammen** med tommel og pekefinger, som vist.  **Fjern beskyttelseshetten** fra hetteglassadapteren.  **Ikke løft opp hetteglassadapteren fra hetteglasset** når beskyttelseshetten fjernes. |  |
| **3. Sette sammen stempelstangen og sprøyten**  • Grip stempelstangen ved den brede enden, og ta den ut av kartongen. **Ikke berør sidene eller gjengene på stempelstangen.** Hvis du berører sidene eller gjengene, kan bakterier overføres fra fingrene dine.  • Fest stempelstangen **umiddelbart** til sprøyten: Dette gjøres ved å skru stempelstangen, med urviseren, fast til stempelet inni den ferdigfylte sprøyten, skru til det kjennes motstand. |  |
| • **Fjern sprøytehetten** fra den ferdigfylte sprøyten ved å bøye den ned til perforeringen brytes.  • **Ikke berør sprøytetuppen under sprøytehetten.** Hvis du berører sprøytetuppen, kan bakterier overføres fra fingrene dine.  **Dersom sprøytehetten er løs eller mangler, bruk ikke den ferdigfylte sprøyten.** |  |
| • **Skru den ferdigfylte sprøyten godt fast** på hetteglassadapteren til det kjennes motstand. |  |
| **4. Rekonstituere pulveret med oppløsningsvæsken**  • **Hold den ferdigfylte sprøyten litt skrått** med hetteglasset pekende nedover.  • **Press stempelstangen** for å injisere all oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. |  |
| • **Hold stempelstangen presset ned, og beveg** hetteglasset forsiktig rundt i små sirkler til alt pulveret er oppløst.  **Ikke rist på hetteglasset, da dette vil forårsake skumming.**  • **Kontroller den rekonstituerte oppløsningen.** Den skal være klar og fargeløs og ingen partikler skal være synlige. **Dersom du oppdager partikler eller misfarging, skal den ikke brukes.** Bruk i stedet en ny pakke. |  |
| **Det anbefales å bruke Refixia umiddelbart etter rekonstituering.** Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan det være at legemidlet ikke lenger er sterilt og kan forårsake infeksjoner.  **Dersom du ikke umiddelbart kan bruke den rekonstituerte Refixia oppløsningen,** skal den brukes innen 4 timer ved oppbevaring i romtemperatur (ved høyst 30 °C), og innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Oppbevar det rekonstituerte preparatet i hetteglasset.  **Rekonstituert Refixia oppløsning skal ikke fryses eller oppbevares i sprøyter.**  **Rekonstituert Refixia oppløsning skal beskyttes mot direkte lys.**  Dersom du trenger mer enn ett hetteglass for at du skal få full dose, gjenta trinn **A** til **J** med ytterligere hetteglass, hetteglassadaptere og ferdigfylte sprøyter inntil du har oppnådd din nødvendige dose. | |
| • **Hold stempelstangen presset helt inn**.  • **Vend sprøyten** med hetteglasset opp ned.  • **Ikke press mer på stempelstangen, og la den bevege seg tilbake** av seg selv mens den rekonstituerte oppløsningen fyller sprøyten.  • **Trekk stempelstangen litt nedover** slik at den rekonstituerte oppløsningen dras inn i sprøyten.  • **Dersom du bare trenger en del av innholdet i hetteglasset, bruk skalaen på sprøyten for å se hvor mye rekonstituert oppløsning du trekker opp, slik legen din eller sykepleier har instruert.**  Hvis det på noe tidspunkt er luft i sprøyten, injiser luften tilbake i hetteglasset.  • Mens hetteglasset holdes opp ned, **knips forsiktig på sprøyten** slik at eventuelle luftbobler stiger opp til toppen.  • **Press stempelstangen** sakte inntil alle luftboblene er borte. |  |
| • **Skru av hetteglassadapteren** med hetteglasset.  • **Ikke berør sprøytetuppen.** Hvis du berører sprøytetuppen, kan bakterier overføres fra fingrene dine. |  |
| **5. Injisere den rekonstituerte oppløsningen**  Refixia er nå klar for å bli injisert i en vene.  • Injiser den rekonstituerte oppløsningen slik legen din eller sykepleier har instruert.  • Injiser sakte i løpet av 1 til 3 minutter.  • Ikke bland Refixia med andre intravenøse infusjoner eller legemidler.  **Injisering av Refixia via nålefrie koblinger for intravenøse (i.v.) katetere**  **Advarsel:** Den ferdigfylte sprøyten er laget av glass og er utformet til å passe sammen med standard koblinger med luer-lås. Noen nålefrie koblinger som har en innvendig spiss passer ikke sammen med den ferdigfylte sprøyten. Denne uforlikeligheten kan hindre administrering av legemidlet og/eller føre til at den nålefrie koblingen skades.  Injisering av oppløsningen via utstyr for sentral venøs tilgang (CVAD) som et sentralt venekateter eller en subkutan port:  • Bruk en ren og bakteriefri (aseptisk) teknikk. Følg instruksjonene for riktig bruk av din kobling og ditt CVAD i samråd med din lege eller sykepleier.  • Injeksjon i et CVAD kan kreve bruk av en steril 10 ml plastsprøyte til å trekke opp den rekonstituerte oppløsningen. Dette skal gjøres rett etter trinn J.  • Hvis kateteret til CVAD må skylles før eller etter injeksjonen med Refixia, brukes natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. | |
| **Destruksjon**  • All ubrukt Refixia oppløsning, sprøyten med infusjonssettet, hetteglasset med hetteglassadapteren og annet avfall **destrueres etter injeksjon på en forsvarlig måte**, som instruert av apotekpersonalet.  Ikke kast det sammen med vanlig husholdningsavfall. |  |
| **Ikke demonter utstyret før det kastes.**  **Ikke bruk utstyret om igjen.** | |