**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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



**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

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

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. pegylowanego nonakogu beta\*.

Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 125 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

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

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. pegylowanego nonakogu beta\*.

Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 250 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

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

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. pegylowanego nonakogu beta\*.

Po rekonstytucji 1 ml produktu Refixia zawiera około 500 j.m. pegylowanego nonakogu beta.

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

Aktywność (wyrażana w jednostkach międzynarodowych) jest oznaczana za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia zgodnie z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność produktu Refixia wynosi około 152 j.m./mg białka.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy proszek.

Przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

pH: 6,4.

Osmolalność: 272 mOsmol/kg.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno przebiegać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Refixia u nieleczonych wcześniej pacjentów.

Monitorowanie leczenia

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

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

Dawkowanie

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

*Profilaktyka*

40 j.m./kg masy ciała raz na tydzień.

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

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

*Leczenie na żądanie*

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

**Tabela 1 Leczenie krwawień przy użyciu produktu Refixia**

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

*Zabiegi chirurgiczne*

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

**Tabela 2 Leczenie produktem Refixia podczas zabiegów chirurgicznych**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rodzaj zabiegu chirurgicznego** | **Zalecana dawka produktu Refixia (j.m./kg m.c.)** | **Zalecenia dotyczące dawkowania** |
| Małe zabiegi chirurgiczne, włączając ekstrakcję zęba. | 40 | W razie konieczności można podawać dodatkowe dawki. |
| Duże zabiegi chirurgiczne. | 80 | Dawka w okresie przedoperacyjnym. |
| 40 | Należy rozważyć podanie dwóch powtórzonych dawek po 40 j.m./kg m.c. (w odstępie 1–3 dni) w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu chirurgicznym.  W związku z długim okresem półtrwania produktu Refixia częstość dawkowania w okresie pooperacyjnym można zmniejszyć do jednego razu na tydzień po pierwszym tygodniu od ustania krwawienia i do momentu zagojenia rany. |

*Dzieci i młodzież*

Zalecenia dotyczące dawek u młodzieży (12–18 lat) są takie same jak dla dorosłych: 40 j.m./kg masy ciała. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania produktu Refixia u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało ustalone.

Sposób podawania

Podanie dożylne.

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

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

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

**4.3 Przeciwwskazania**

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

Stwierdzona reakcja alergiczna na białko chomika.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na produkt Refixia. Produkt zawiera śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości pacjentom należy zalecić natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Wytworzenie inhibitora

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

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

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

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

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

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

Zdarzenie sercowo-naczyniowe

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

Powikłania związane z cewnikiem żylnym

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

Dzieci i młodzież

Produkt Refixia nie jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku poniżej 12 lat). Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i młodzieży (12–18 lat).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza, że jest praktycznie wolny od sodu.

Rejestr użycia

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu Refixia odnotowywać nazwę i numer serii produktu, aby w razie potrzeby móc ustalić numer serii produktu leczniczego stosowanego u danego pacjenta.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Produkt Refixia nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

W ukończonych badaniach klinicznych produkt leczniczy Refixia stosowało ogółem 115 leczonych wcześniej mężczyzn z umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B przez łącznie 170 pacjentolat.

**Tabela 3 Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działanie niepożądane** | **Częstość** |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość  Anafilaksja  Wytworzenie inhibitorów | Niezbyt często  Częstość nieznana  Częstość nieznana |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd\* | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie  Uderzenia gorąca  Reakcje w miejscu podania\*\* | Często  Niezbyt często  Często |

\*Świąd obejmuje świąd i swędzenie uszu.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

W trwającym nadal badaniu prowadzonym z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów anafilaksja występowała w ścisłym związku czasowym z powstaniem inhibitorów czynnika IX po leczeniu produktem Refixia. Ilość dostępnych danych nie wystarcza do ustalenia częstości występowania tych inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów.

Dzieci i młodzież

Produkt Refixia jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Refixia pomiędzy leczoną wcześniej grupą młodzieży (12–18 lat) a dorosłymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Przedawkowanie**

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

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna

W ramach programu badań klinicznych przeprowadzono jedno badanie fazy I oraz cztery wieloośrodkowe badania fazy III bez grupy kontrolnej.

*Profilaktyka*

U pięćdziesięciu czterech pacjentów z wszystkich grup wiekowych stosowano profilaktycznie dawkę 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień, przy czym u 23 (43%) spośród tych pacjentów nie stwierdzono żadnych krwawień.

*Badanie główne*

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

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

Należy zaznaczyć, że nie jest możliwe porównanie wartości ABR w przypadku stosowania różnych koncentratów czynnika ani w różnych badaniach klinicznych.

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

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

*Leczenie na żądanie*

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Refixia u dzieci w wieku poniżej 12 lat (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono badanie, w którym wzięło udział 25 leczonych wcześniej pacjentów (w wieku od 0 do 12 lat), którym podawano profilaktycznie dawkę 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień.

U dzieci w wieku 0–12 lat mediana (przedział międzykwartylowy, IQR) całkowitego odsetka krwawień w ujęciu rocznym wyniosła 1,0 (0,00; 2,06), a odsetek krwawień samoistnych wynosił 0,00 (0,00; 0,00).

W leczeniu krwawień u dzieci i młodzieży całkowity wskaźnik powodzenia (określony jako doskonały lub dobry) wyniósł 93% (39 z 42 krwawień), przy czym 36 (86%) krwawień ustąpiło po podaniu 1 wstrzyknięcia, a 5 (12%) krwawień ustąpiło po 2 wstrzyknięciach produktu Refixia.

Europejska Agencja Leków odroczyła termin ukończenia badania dotyczącego stosowania produktu leczniczego Refixia u nieleczonych wcześniej pacjentów (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Całkowita skuteczność hemostatyczna

Łagodne lub umiarkowane krwawienia leczono produktem Refixia w dawce 40 j.m./kg m.c., a ciężkie krwawienia dawką 80 j.m./kg m.c., w przypadku gdy jedno krwawienie uznano za ciężkie. Całkowita skuteczność hemostatyczna była oceniana przez pacjenta lub jego opiekuna (w przypadku leczenia prowadzonego w warunkach domowych) albo przez badacza w ośrodku badawczym (w przypadku leczenia prowadzonego pod nadzorem fachowego personelu medycznego) w 4-punktowej skali: doskonała, dobra, umiarkowana lub słaba. Całkowity wskaźnik powodzenia (określony jako doskonały lub dobry) leczenia krwawień wyniósł 93% (551 z 591). Spośród 597 leczonych przypadków krwawień występujących u 79 (75%) ze 105 pacjentów, 521 (87%) ustąpiło po podaniu 1 wstrzyknięcia, a 60 (10%) po dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Refixia.

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

Zabiegi chirurgiczne

W trzech badaniach, z których jedno dedykowano ocenie zabiegów chirurgicznych, przeprowadzono w sumie 15 dużych i 26 małych zabiegów chirurgicznych (u pacjentów w wieku od 13 do 56 lat). W tych badaniach działanie hemostatyczne produktu leczniczego Refixia w czasie operacji potwierdzono na podstawie wskaźnika powodzenia wynoszącego 100% podczas 15 dużych zabiegów chirurgicznych. Wszystkie oceniane małe zabiegi zakończyły się powodzeniem.

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

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów dorosłych i młodzieży przedstawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4 Parametry farmakokinetyczne produktu Refixia (40 j.m./kg m.c.) w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów dorosłych i młodzieży (średnia geometryczna (CV%))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametr farmakokinetyczny** | **13–17 lat  N=3** | **≥18 lat  N=6** |
| Okres półtrwania (t1/2) (godziny) | 103 (14) | 115 (10) |
| Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery, IR) (j.m./ml na j.m./kg) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| Pole pod krzywą (ang*.* area under the curve, AUC)0–168 godz. (j.m.\*godz./ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Klirens (CL) (ml/godz./kg) | 0,4 (17) | 0,4 (11) |
| Średni czas obecności leku w organizmie (ang. mean residence time, MRT) (godziny) | 144 (15) | 158 (10) |
| Objętość dystrybucji (Vss) (ml/kg) | 61 (31) | 66 (12) |
| Aktywność czynnika IX oznaczana 168 godzin po podaniu (j.m./ml) | 0,29 (19) | 0,32 (17) |

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

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

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Refixia po podaniu pojedynczej dawki wymieniono w Tabeli 5 według wieku. Nie zaleca się stosowania leku Refixia u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

**Tabela 5 Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Refixia (40 j.m./kg m.c.) po podaniu pojedynczej dawki według wieku (średnia geometryczna (CV%))**

| **Parametr farmakokinetyczny** | **0–6 lat**  **N=12** | **7–12 lat**  **N=13** | **13–17 lat N=3** | **≥18 lat N=6** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Okres półtrwania (t1/2) (godziny) | 70 (16) | 76 (26) | 89 (24) | 83 (23) |
| Odzysk przyrostowy (ang. incremental recovery, IR) (j.m./ml na j.m./kg) | 0,015 (7) | 0,016 (16) | 0,020 (15) | 0,023 (11) |
| Pole pod krzywą (AUC)inf (j.m.\*godz./ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Klirens (CL) (ml/godz./kg) | 0,8 (13) | 0,6 (22) | 0,5 (30) | 0,4 (15) |
| Średni czas obecności leku w organizmie (ang. mean residence time, MRT) (godziny) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Objętość dystrybucji (Vss) (ml/kg) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |
| Aktywność czynnika IX oznaczana 168 godzin po podaniu (j.m./ml) | 0,08 (16) | 0,11 (19) | 0,15 (60) | 0,17 (31) |

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

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

W Tabeli 6 podano średnie wartości aktywności progowych w przedziale dawkowania w stanie równowagi dynamicznej; ustalone na podstawie oznaczeń wszystkich próbek pobieranych przed podaniem dawki produktu co 8 tygodni w stanie równowagi dynamicznej u wszystkich pacjentów otrzymujących dawkę 40 j.m./kg m.c. raz na tydzień. Nie zaleca się stosowania leku Refixia u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

**Tabela 6 Średnia z aktywności progowych w przedziale dawkowania\* produktu Refixia (40 j.m./kg m.c.) w stanie równowagi dynamicznej**

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

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

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

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

W badaniach dystrybucji i wydalania u myszy i szczurów wykazano, że fragment produktu Refixia, glikol polietylenowy (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa jest szeroko dystrybuowany oraz eliminowany z narządów, oraz wydalany z osocza wraz z moczem (44–56%) i odchodami (28–50%).

Na podstawie danych wzorcowych w badaniach dystrybucji wykorzystujących obserwowane okresy półtrwania (15–49 dni) w tkankach szczurów, fragment glikolu polietylenowego (PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa osiąga stan równowagi we wszystkich tkankach ludzkich w trakcie 1–2 lat leczenia.

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

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:

Sodu chlorek

Histydyna

Sacharoza

Polisorbat 80

Mannitol

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Kwas solny (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik:

Histydyna

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Kwas solny (do dostosowania pH)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

**6.3 Okres ważności**

Nieotwarte opakowanie

2 lata. W okresie ważności produkt Refixia można przechowywać w temperaturze do 30°C przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po wyjęciu produktu z lodówki nie należy go do niej ponownie wkładać. Należy wpisać datę rozpoczęcia przechowywania leku w temperaturze pokojowej na opakowaniu zewnętrznym produktu.

Po rekonstytucji

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

Aby zachować czystość mikrobiologiczną, roztwór należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

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

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze pokojowej oraz warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każde opakowanie zawiera:

– 1 fiolkę szklaną (typu I) z proszkiem, zamkniętą korkiem z chlorobutylu,

– 1 jałowy łącznik fiolki służący do rozpuszczenia produktu,

– 1 ampułkostrzykawkę zawierającą 4 ml rozpuszczalnika z histydyną, z blokadą cofania tłoka (z polipropylenu), gumowym tłokiem (z bromobutylu) i nasadką zabezpieczającą końcówkę ampułkostrzykawki z korkiem (z bromobutylu),

– 1 tłok (z polipropylenu).

Wielkość opakowania: 1

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

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

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

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

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

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Usuwanie produktu

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

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

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ANEKS II**

1. **WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
2. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
3. **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
4. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
5. **WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Novo Nordisk A/S

Brennum Park 25K

DK-3400 Hillerød

Dania

Novo Nordisk A/S

Hagedornsvej 1

DK-2820 Gentofte

Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

1. **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

1. **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

1. **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

**•** na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

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

**• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

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

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zewnętrzne**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

pegylowany nonakog beta

(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Proszek:

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

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne, po rekonstytucji

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1193/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Refixia 500 j.m.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

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

pegylowany nonakog beta

iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

500 j.m.

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zewnętrzne**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

pegylowany nonakog beta

(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Proszek:

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

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne, po rekonstytucji

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1193/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Refixia 1000 j.m.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

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

pegylowany nonakog beta

iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

1000 j.m.

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zewnętrzne**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

pegylowany nonakog beta

(rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Proszek:

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

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne, po rekonstytucji

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1193/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Refixia 2000 j.m.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

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

pegylowany nonakog beta

iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

2000 j.m.

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Ampułkostrzykawka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rozpuszczalnik dla Refixia

Roztwór histydyny

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

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

4 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

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

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

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

pegylowany nonakog beta

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



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

• Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

• W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

• Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.

• Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refixia

3. Jak stosować lek Refixia

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Refixia

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

**Co to jest lek Refixia**

Refixia zawiera substancję czynną pegylowany nonakog beta i jest długo działającym rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Czynnik IX jest białkiem naturalnie występującym we krwi, pomagającym w zatrzymaniu krwawienia.

**W jakim celu stosuje się lek Refixia**

Lek Refixia jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

U pacjentów z hemofilią B, czynnik IX nie jest obecny w organizmie lub nie działa prawidłowo. Refixia zastępuje nieprawidłowy czynnik IX lub uzupełnia jego brak, biorąc udział w tworzeniu skrzepu w miejscu krwawienia. Po wystąpieniu krwawienia lek Refixia jest aktywowany we krwi i tworzy czynnik IX.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refixia**

**Kiedy nie stosować leku Refixia:**

• jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

• jeśli pacjent jest uczulony na białka chomika.

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Reakcje alergiczne i powstanie inhibitorów**

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

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

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

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

**Powstawanie zakrzepów**

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

• u pacjenta niedawno wykonano operację;

• u pacjenta występuje inna poważna choroba, np. choroba wątroby, serca lub choroba nowotworowa;

• u pacjenta występują czynniki ryzyka choroby serca, np. wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub otyłość, albo pacjent pali papierosy.

**Zaburzenia nerek (zespół nerczycowy)**

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

**Problemy związane z cewnikiem żylnym**

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

**Lek Refixia a inne leki**

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

**Ciąża i karmienie piersią**

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

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

**Lek Refixia zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza, że jest praktycznie wolny od sodu.

**3. Jak stosować lek Refixia**

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

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

**Profilaktyka krwawień**

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

**Leczenie krwawień**

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

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lek Refixia może być stosowany u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej). Dawka stosowana u młodzieży jest obliczana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

**Sposób podawania leku Refixia**

Lek Refixia podaje się jako wstrzyknięcie dożylne. Dokładniejsze informacje podano w punkcie „Instrukcja stosowania leku Refixia”.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Refixia**

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

Jeśli konieczne jest istotne zwiększenie dawki lub częstości podawania leku Refixia w celu zatrzymania krwawienia, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Więcej informacji znajduje się w punkcie 2 „Reakcje alergiczne i powstanie inhibitorów”.

**Pominięcie zastosowania leku Refixia**

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

**Przerwanie stosowania leku Refixia**

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

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

**4. Możliwe działania niepożądane**

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

Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić reakcje alergiczne.

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

• problemów z przełykaniem lub oddychaniem;

• duszności lub świszczącego oddechu;

• ucisku w klatce piersiowej;

• zaczerwienienia i/lub obrzęku warg, języka, twarzy lub rąk;

• wysypki, pokrzywki, bąbli, świądu;

• bladej, zimnej skóry, szybkiej akcji serca i (lub) zawrotów głowy (niskiego ciśnienia krwi).

**Podczas stosowania leku Refixia obserwowane były następujące działania niepożądane:**

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

• swędzenie (świąd),

• reakcje w miejscu podania,

• nudności,

• uczucie zmęczenia.

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

• reakcje alergiczne (nadwrażliwość). Mogą stać się ciężkie i zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne),

• kołatanie serca,

• uderzenia gorąca.

**Działania niepożądane o nieznanej częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

• przeciwciała neutralizujące (inhibitory).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Refixia**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Lek Refixia może zostać wyjęty z lodówki na maksymalny okres 6 miesięcy i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) Na opakowaniu zewnętrznym należy zapisać datę wyjęcia leku Refixia z lodówki i umieszczenia w temperaturze pokojowej. Ten nowy termin ważności nie może przekroczyć wspominanego wcześniej terminu ważności znajdującego się na kartonowym opakowaniu zewnętrznym. Jeżeli lek nie zostanie zużyty przed upływem nowego terminu ważności, powinien zostać wyrzucony. Nie wolno umieszczać leku ponownie w lodówce, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

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

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

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

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

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Refixia**

• Substancją czynną jest pegylowany nonakog beta (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA)). Każda fiolka leku Refixia zawiera nominalnie 500 j.m., 1000 j.m. lub 2000 j.m. pegylowanego nonakogu beta, co odpowiada w przybliżeniu odpowiednio 125 j.m./ml, 250 j.m./ml lub 500 j.m./ml po rozpuszczeniu przy użyciu rozpuszczalnika zawierającego histydynę.

• Pozostałe składniki proszku to: sodu chlorek, histydyna, sacharoza, polisorbat 80, mannitol, sodu wodorotlenek oraz kwas solny.

• Składniki jałowego rozpuszczalnika to: histydyna, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek oraz kwas solny.

**Jak wygląda lek Refixia i co zawiera opakowanie**

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

• Proszek jest biały lub białawy a rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

|  |  |
| --- | --- |
| **Instrukcja stosowania leku Refixia**  Przed użyciem leku Refixia należy dokładnie przeczytać poniższą instrukcję.  Lek Refixia występuje w postaci proszku. Przed wstrzyknięciem lek należy rozpuścić w rozpuszczalniku znajdującym się w ampułkostrzykawce. Rozpuszczalnikiem jest roztwór histydyny. Rozpuszczony lek Refixia należy wstrzyknąć do żyły (podać dożylnie). Zawartość opakowania służy do rozpuszczenia i podania leku Refixia.  Potrzebne będą także: zestaw do podawania (cewnik i igła motylkowa), sterylne gaziki nasączone alkoholem, gaziki i plastry. Opakowanie leku Refixia nie zawiera tych materiałów.  **Nie używać zestawu bez odpowiedniego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.**  **Zawsze należy umyć ręce i zapewnić czystość w miejscu podania leku.**  Ważne jest, aby podczas przygotowywania i podawania leku do żyły **postępować zgodnie z zasadami aseptyki.** Nieprawidłowe postępowanie może spowodować wprowadzenie drobnoustrojów, które mogą doprowadzić do zakażenia krwi.  **Zawartość należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed użyciem.**  **Nie należy używać zestawu, jeśli został upuszczony lub jest uszkodzony.** Należy użyć nowego zestawu.  **Nie należy używać zestawu, jeśli upłynął termin jego ważności.** Należy użyć nowego zestawu. Termin ważności jest zamieszczony na opakowaniu zewnętrznym, fiolce, łączniku fiolki i ampułkostrzykawce.  **Nie należy używać zestawu, jeśli podejrzewa się, że został zanieczyszczony.** Należy użyć nowego zestawu.  **Nie należy wyrzucać żadnego z elementów zestawu do momentu, aż gotowy roztwór zostanie podany.**  **Wszystkie elementy zestawu są przeznaczone do jednorazowego użycia.** | |
| **Zawartość opakowania**  Opakowanie zawiera:  • 1 fiolkę z proszkiem Refixia  • 1 łącznik fiolki  • 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem  • 1 tłok (umieszczony pod ampułkostrzykawką) | |
|  | |
| **1. Przygotowanie fiolki i ampułkostrzykawki**  • **Przygotować odpowiednią liczbęopakowań leku Refixia.**  • **Sprawdzić termin ważności.**  • **Sprawdzić nazwę, moc i kolor** opakowania, aby mieć pewność, że zawiera właściwy produkt.  • **Umyć ręce** i dokładnie je wytrzeć czystym ręcznikiem lub osuszyć powietrzem.  • Wyjąć fiolkę, łącznik fiolki i ampułkostrzykawkę z opakowania. **Tłok pozostawić nienaruszony w opakowaniu.**  • **Doprowadzić fiolkę i ampułkostrzykawkę do temperatury pokojowej.** W tym celu można je potrzymać w rękach do momentu wyrównania temperatury.  • **Nie należy ogrzewać** fiolki ani ampułkostrzykawki **w żaden inny sposób**. |  |
| • **Zdjąć plastikowy kapsel** z fiolki. **Jeżeli jest obluzowany lub go brak, nie używać fiolki.**  • **Przetrzeć gumowy korek sterylnym gazikiem nasączonym alkoholem.** Poczekać kilka sekund na wyschnięcie, aby upewnić się, że jest właściwie zdezynfekowany.  • **Nie dotykać palcami korka, gdyż może to spowodować przeniesienie drobnoustrojów.** |  |
| **2. Przymocowanie łącznika do fiolki**  • **Zdjąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki.**  **Jeżeli ochronna nalepka nie przylega szczelnie lub jest rozerwana, nie używać łącznika fiolki.**  **Nie wyjmować palcami łącznika fiolki z ochronnej osłonki.** Dotknięcie przekłuwacza na łączniku fiolki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów. |  |
| • **Postawić fiolkę na płaskiej, twardej powierzchni.**  • **Odwrócić ochronną osłonkę** i nałożyć łącznik fiolki na fiolkę.  **Po nałożeniu łącznika, nie usuwać go z fiolki.** |  |
| • Delikatnie **ścisnąć ochronną osłonkę** kciukiem i palcem wskazującym, w sposób pokazany na rysunku.  **Zdjąć ochronną osłonkę** z łącznika fiolki.  Podczas zdejmowania ochronnej osłonki **nie odłączać łącznika fiolki od fiolki**. |  |
| **3. Przymocowanie tłoka do ampułkostrzykawki**  • Chwycić tłok za szeroką końcówkę i wyjąć go z opakowania. **Nie dotykać boków ani gwintu tłoka.** Dotknięcie boków albo gwintu może spowodować przeniesienie drobnoustrojów.  • **Natychmiast** połączyć tłok z ampułkostrzykawką, przykręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułkostrzykawki, aż będzie wyczuwalny opór. |  |
| • **Usunąć nasadkę ampułkostrzykawki** z ampułkostrzykawki, zginając ją w dół do pęknięcia perforacji.  • **Nie dotykać końcówki ampułkostrzykawki pod nasadką ampułkostrzykawki.** Dotknięcie końcówki ampułkostrzykawki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów.  **Jeżeli nasadka ampułkostrzykawki jest obluzowana lub jej brak, nie używać ampułkostrzykawki.** |  |
| • **Dobrze przykręcić ampułkostrzykawkę** do łącznika fiolki, aż do momentu wyczucia oporu. |  |
| **4. Rozpuszczenie proszku w rozpuszczalniku**  • **Trzymać ampułkostrzykawkę lekko nachyloną**, z fiolką skierowaną w dół.  • **Wcisnąć tłok** w celu wstrzyknięcia całego rozpuszczalnika do fiolki. |  |
| • **Trzymając tłok wciśnięty**,delikatnie obracać fiolką do momentu rozpuszczenia całego proszku.  **Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.**  • **Sprawdzić gotowy roztwór.** Musi być przezroczysty i bezbarwny, bez widocznych cząstek stałych. **Roztworu nie należy używać, jeśli są w nim cząstki stałe lub ma nieprawidłowy kolor.** Należy użyć nowego zestawu. |  |
| **Zaleca się użycie leku Refixia natychmiast po rozpuszczeniu.** Pozostawiony lek może przestać być jałowy i może spowodować zakażenie.  **Jeżeli nie jest możliwe wstrzyknięcie gotowego roztworu leku Refixia natychmiast po rozpuszczeniu**,powinien on zostać zużyty w ciągu 4 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) lub w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C – 8°C). Lek po rozpuszczeniu należy przechowywać w fiolce.  **Nie zamrażać gotowego roztworu leku Refixia ani nie przechowywać go w ampułkostrzykawkach.**  **Gotowy roztwór leku Refixia należy chronić przed bezpośrednim działaniem światła.**  Jeżeli wielkość dawki wymaga zastosowania więcej niż jednej fiolki, powtórzyć czynności od **A** do **J** z dodatkowymi fiolkami, łącznikami fiolki i ampułkostrzykawkami do uzyskania wymaganej dawki. | |
| • **Przytrzymywać tłok całkowicie wciśnięty**.  • **Odwrócić ampułkostrzykawkę** z fiolką do góry dnem.  • **Zwolnić nacisk na tłok i pozwolić, aby sam się cofał**, w miarę jak ampułkostrzykawka będzie się napełniać gotowym roztworem.  • **Delikatnie pociągnąć tłok w dół**, aby pobrać gotowy roztwór do ampułkostrzykawki.  • **W przypadku konieczności podania tylko części zawartości fiolki, posłużyć się skalą na ampułkostrzykawce wskazującą ile gotowego roztworu zostało pobrane, zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.**  Jeżeli w jakimkolwiek momencie w ampułkostrzykawce znajdzie się powietrze, wstrzyknąć je z powrotem do fiolki.  • Dalej trzymając fiolkę do góry dnem, **delikatnie popukać w ampułkostrzykawkę**, aby ewentualne pęcherzyki powietrza uniosły się do góry.  • Powoli **wcisnąć tłok**, tak aby wypchnąć z ampułkostrzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza. |  |
| • **Odkręcić łącznik fiolki** od fiolki.  • **Nie dotykać końcówki ampułkostrzykawki.** Dotknięcie końcówki ampułkostrzykawki może spowodować przeniesienie drobnoustrojów. |  |
| **5. Wstrzyknięcie gotowego roztworu**  Lek Refixia jest teraz gotowy do wstrzyknięcia do żyły.  • Wstrzyknąć przygotowany roztwór zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.  • Wykonać powolne wstrzyknięcie trwające 1 do 3 minut.  • Nie mieszać leku Refixia z innymi wlewami dożylnymi lub innymi lekami.  **Wstrzykiwanie leku Refixia przy użyciu bezigłowych łączników do cewników dożylnych (iv.)**  **Uwaga:** Wykonana ze szkła ampułkostrzykawka pasuje do łączników typu luer-lock. Niektóre bezigłowe łączniki z wewnętrznym nakłuwaczem nie pasują do tej ampułkostrzykawki, co może uniemożliwić podanie leku i (lub) spowodować uszkodzenie bezigłowego łącznika.  Wstrzyknięcie roztworu przez centralny cewnik żylny (CVAD) za pośrednictwem wkłucia centralnego lub przez podskórny port:  • Należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Należy stosować się do instrukcji używania łącznika i CVAD zgodnie ze wskazówkami lekarza lub pielęgniarki.  • Wykonanie wstrzyknięcia za pomocą CVAD może wymagać użycia sterylnej, plastikowej strzykawki o pojemności 10 ml służącej do pobrania sporządzonego roztworu. Należy to zrobić zaraz po wykonaniu czynności J.  • W przypadku konieczności przepłukania CVAD przed lub po wstrzyknięciu leku Refixia, należy użyć roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. | |
| **Usuwanie odpadów**  • **Po wykonaniu wstrzyknięcia w bezpieczny sposób usunąć** wszelkie niewykorzystane resztki roztworu leku Refixia, ampułkostrzykawkę z zestawem do wlewu, fiolkę z przymocowanym łącznikiem fiolki oraz inne odpady zgodnie z zaleceniami farmaceuty.  Nie należy wyrzucać ich ze zwykłymi odpadami domowymi. |  |
| **Nie rozłączać poszczególnych elementów zestawu przed ich usunięciem.**  **Nie używać materiałów ponownie.** | |