

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Refixia 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
Refixia 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
Refixia 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Refixia 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ beetanonakogpegooli\*.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml Refixia't ligikaudu 125 RÜ beetanonakogpegooli.

### Refixia 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 1000 RÜ beetanonakogpegooli\*.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml Refixia't ligikaudu 250 RÜ beetanonakogpegooli.

### Refixia 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 2000 RÜ beetanonakogpegooli\*.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml Refixia't ligikaudu 500 RÜ beetanonakogpegooli.

\*rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor, toodetud hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil, konjugeeritud kovalentselt 40 kDa polüetüleenglükooliga (PEG) .

Ravimi toime tugevust (rahvusvahelistes ühikutes) määratakse Euroopa Farmakopöa üheetapilise hüübimistestiga. Refixia spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 152 RÜ/mg proteiini kohta.

Refixia on puhastatud rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor (rFIX), mille aktiveerivas peptiidis olevate spetsiifiliste N-seotud glükaanide külge on selektiivselt kinnitatud 40 kDa polüetüleenglükool (PEG). Refixia aktiveerumisel lõigatakse aktiveeruv peptiid koos 40 kDa polüetüleenglükooliga molekuli küljest ära, misjärel jääb alles natiivne aktiveeritud IX faktori molekul. Refixia's olev rFIX-i primaarjärjestus on identne inimese plasmast saadud IX faktori Ala148 alleelse vormiga. Refixia tootmisprotsessides (rakukultuuris, puhastamisel, konjugeerimisel) ning selle koostises ei kasutata inim- või loomset päritolu lisaaineid.

### Tedaolevat toimet omav abiaine

Vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge kuni kahvatuvalge.

Lahusti on selge ja värvitu.

pH: 6,4.

Osmolaalsus: 272 mOsmol/kg.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Veritsuse ravi ja profülaktika B-hemofiilia (kaasasündinud IX hüübefaktori puudulikkus) patsientidel alates vanusest 12 aastat.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravida tuleb hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all.

#### Eelnevalt ravimata patsiendid

Ravimi Refixia ohutus ja efektiivsus eelnevalt ravimata patsientidel ei ole veel tõestatud.

#### Ravi jälgimine

IX faktori aktiivsuse tasemete regulaarne jälgimine annuse kohandamise eesmärgil pole vajalik. Kliinilise uuringu kava raames annuseid ei kohandatud. Kõigis vanuserühmades täheldati IX faktori keskmisi stabiilseid madalaimaid tasemeid üle 15%; üksikasju vt lõik 5.2.

Polüetüleenglükooli (PEG) segava mõju tõttu üheetapilises hüübimisanalüüsis eri aPTT reaktiividega soovitatakse jälgimise vajaduse korral kasutada kromogeenset analüüsi (nt *Rox Factor IX* või *Biophen*). Kui kromogeenne analüüs pole saadaval, soovitatakse kasutada üheetapilist hüübimisanalüüsi aPTT reaktiiviga (nt *Cephascreeen*), mis on Refixia'ga koos kasutamiseks heaks kiidetud. Modifitseeritud pikatoimeliste hüübimisfaktorit sisaldavate ravimpreparaatide kohta on teada, et üheetapilise hüübimisanalüüsi tulemused sõltuvad tugevalt aPTT reaktiivist ja kasutatud referentsstandardist. Refixia korral viivad mõned reaktiivid IX faktori aktiivsuse alahindamisele (30...50%) ja enamik ränidioksiidi sisaldavad reaktiivid põhjustavad selle tugevat ülehindamist (üle 400%). Seetõttu tuleb vältida ränidioksiidil põhinevaid reaktiive. Kui kromogeenne analüüs või kvalifitseeritud üheetapiline hüübimisanalüüs pole lokaalselt saadaval, soovitatakse kasutada referentslaborit.

#### Annustamine

Manustatava IX faktoriühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud IX faktori preparaatile kehtiva WHO standardiga. IX faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (suhe inimese plasma normväärtusesse) või rahvusvahelistes ühikutes (IX faktori rahvusvahelise standardi suhtes).

#### Profülaktika

40 RÜ / kehakaalu kg kohta üks kord nädalas.

Annuseid ja manustamise intervalle võib kohandada vastavalt saavutatud FIX tasemele ja individuaalsele kalduvusele veritseda. Iganädalase 40 RÜ/kg annustamisega saavutatud madalaimad tasemed on kokkuvõtlikult toodud lõigus 5.2.

Profülaktilist annust saavatel patsientidel, kes unustavad annuse manustamata, soovitatakse seda meeldetulemisel kohe teha ja seejärel jätkata oma tavalise üks kord nädalas manustamise graafikuga. Kahekordset annust tuleb vältida.

#### Vajaduspõhine ravi

Asendusravi annus ja kestus sõltuvad veritsuse asukohast ja raskusastmest; annustamise juhiseid veritsusepisoodide korral vt tabelist 1.

**Tabel 1 Veritsusepisoodide ravimine Refixia'ga**

<b>Hemorraagia raskus</b>	<b>Refixia soovituslik annus ühikutes RÜ/kg</b>	<b>Annustamise soovitused</b>
Algav hemartroos, veritsus lihases või suuõõnes  Ulatuslikum hemartroos, lihasveritsus või hematoom.	40	Soovitatav on ühekordne annus.
Raske või eluohtlik hemorraagia.	80	Manustada võib 40 RÜ/kg lisaannuseid.

*Kirurgia*

Annused ja annustamisintervallid operatsiooni ajal sõltuvad protseduurist ja kohalikest tavadest. Üldised soovitused on toodud tabelis 2.

**Tabel 2 Operatsiooniaegne ravi Refixia'ga**

<b>Kirurgilise protseduuri tüüp</b>	<b>Soovituslik annus ühikutes RÜ / kehakaalu kg kohta</b>	<b>Annustamise soovitused</b>
Pisikirurgia, sealhulgas hammaste ekstraktsioon.	40	Vajaduse korral võib manustada lisaannuseid.
Suurem operatsioon	80	Operatsioonieelne annus.
	40	Kaaluda tuleks kahe 40 RÜ/kg kordusannuse manustamist (1...3-päevaste intervallidega) esimesel operatsioonijärgsel nädalal.  Refixia pika poolväärtusaja tõttu võib annustamise sagedust operatsioonijärgsel perioodil pärast esimest nädalat pikendada ühe korrani nädalas, kuni veritsus lõppeb ja haav paraneb.

*Lapsed*

Annustamise soovitused noorukitele (12-18 aastat) on täiskasvanutega samad: 40 RÜ / kehakaalu kg kohta. Puuduvad pikaajased ohutusandmed Refixia kasutamise kohta noorematel kui 12 aastastel lastel.

*Manustamisviis*

Intravenoosne.

Refixia manustatakse intravenoosse boolussüstina mitme minuti jooksul pärast süstelahuse pulbri histidiinlahustiga manustamiskõlblikuks muutmist. Manustamiskiirus tuleks määrata vastavalt patsiendi mugavusele kuni maksimaalse süstekiiruseni 4 ml/min.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Kui ravimit manustab patsient ise või hooldaja, on vajalik asjakohane koolitus.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Teadaolev ülitundlikkus hamstri valkude suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Ülitundlikkus

Refixia ravi käigus on võimalikud allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid. Ravimpreparaat sisaldab hamstri valkude jälgi. Patsiente tuleb juhendada ülitundlikkuse sümptomite tekkimisel ravimpreparaadi kasutamine viivitamatult lõpetada ja oma arstiga ühendust võtta. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest tunnustest, sh lööve, laialt levinud urtikaaria, pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, madal vererõhk ja anafülaksia.

Šoki tekkimisel tuleb rakendada standardseid šokiravi meetodeid.

#### Inhibiitorid

Pärast korduvat ravi inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA) sisaldavate ravimitega tuleb patsiente jälgida neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) tekkimise suhtes, mida tuleb kvantitatiivselt määrata Bethesda ühikutes (BÜ) sobiva bioloogilise analüüsi alusel.

Kirjanduses on teatatud IX faktori inhibiitorite ja allergiliste reaktsioonide tekke vahelisest korrelatsioonist. Seetõttu tuleb allergilise reaktsiooniga patsiente inhibiitorite tekke suhtes hinnata. Tuleb meeles pidada, et IX faktori inhibiitoritega patsientidel võib olla IX faktori manustamisel suurenenud anafülaksia oht.

IX faktorit sisaldavate ravimite manustamisega seotud allergiliste reaktsioonide ohu tõttu tuleb IX faktorit esialgu manustada raviarsti otsuse järgi meditsiinilise järelevalve all nii, et allergilise reaktsiooni tekkimisel oleks võimalik sobivat meditsiinilist abi pakkuda.

FIX jääkaktiivsuse tõttu võib olla häiritud inhibiitorite määramine, kui kasutatakse Bethesda testi Nijmegeni modifikatsiooni. Seetõttu on soovituslik kasutada eelsoojendusetappi või väljauhtmist, et tagada madala tiitriga inhibiitorite tuvastamine.

#### Trombemboolia

Võimaliku trombembooliliste tüsistuste ohu tõttu tuleb alustada kliinilist järelevalvet trombootilise koagulopaatia ja dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni varaste sümptomite suhtes ning kasutada sobivaid bioloogilisi analüüse, kui seda ravimpreparaati manustatakse maksahaigusega patsientidele, operatsioonijärgselt, vastsündinutele või trombootiliste häirete või DIK riskiga patsientidele. Kõigis nimetatud olukordades tuleb Refixia'ga ravimise kasusid hinnata nende tüsistuste ohu suhtes.

#### Kardiovaskulaarne toime

Olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib asendusravi FIX-iga suurendada kardiovaskulaarset riski.

#### Kateetrist tingitud tüsistused

Tsentraalveeni juurdepääsu seadme kasutamise vajadusel tuleb arvestada kateetrist tingitud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, baktereemia ja kateetri paiknemiskoha tromboosi tekke riskiga.

#### Lapsed

Refixia ei ole näidustatud lastele (nooremad kui 12 aastat). Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohased nii täiskasvanute kui ka noorukite (12...18-aastaste) puhul.

#### Naatriumisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, seega on sisuliselt naatriumivaba.

#### Kasutamise protokollimine

Refixia igakordsel patsiendile manustamisel on tungivalt soovituslik üles märkida ravimpreparaadi nimi ja partii number, et säilitada seos patsiendi ning ravimpreparaadi partii vahel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimetest inimese IX hüübimisfaktorit (rDNA) sisaldavate ravimpreparaatide ja teiste ravimpreparaatide vahel ei ole teatatud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Reproduktiivsusuuringuid loomadel ei ole IX faktoriga läbi viidud. Kuna B-hemofiilia esineb naistel harva, siis kogemused IX faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal puuduvad. Seepärast tuleks IX faktorit kasutada raseduse ja imetamise ajal ainult siis, kui vajadus selleks on selgelt väljendunud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Refixia ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset IX faktorit sisaldavate ravimpreparaatidega seoses on harva täheldatud ülitundlikkust või allergilisi reaktsioone (mille hulgas võivad olla angioödeem, põletustunne või kipitamine infusioonikohas, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahunus, tahhükardia, pitsitustunne rinnus, kihelemine, oksendamine, hingeldamine), mis võivad mõnel juhul progresseeruda tõsiseks anafülaksiaks (sh šokiks). Mõnel juhul on reaktsioonid progresseerunud raskeks anafülaksiaks ja on esinenud tihedas ajalises seoses IX faktori inhibiitorite tekkimisega (vt ka lõiku 4.4). Teatatud on nefrootilisest sündroomist pärast immuunsüsteemi tolerantsuse esilekutsumise üritamist B-hemofiiliaga patsientidel, kelle organismis esinevad IX faktori inhibiitorid ja kellel on anamneesis allergilised reaktsioonid.

Väga harva on leitud hamstri valgu vastaste antikehadega seostatud ülitundlikkuse reaktsioone.

B-hemofiilia patsientidel võivad IX faktori vastu areneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste antikehade tekkimine avaldub ebapiisava kliinilise vastusena. Sel juhul on soovitatav pöörduda hemofiiliaravile spetsialiseerunud keskuse poole.

IX faktorit sisaldavate ravimpreparaatide manustamise järgselt esineb trombembooliliste episoodide tekke risk, mis on suurem madala puhtusastmega ravimpreparaatide korral. Madala puhtusastmega IX faktorit sisaldavate ravimpreparaatide kasutamist on seostatud müokardi infarkti, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni, veenitromboosi ja kompsuemboolia juhtudega. Kõrge puhtusastmega IX faktorit sisaldavate ravimpreparaatide, nagu Refixia, kasutamisega on selliseid kõrvaltoimeid seostatud harva.

### Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabel on kooskõlas MeDRA organsüsteemi klassifikatsiooniga.

Esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Lõpetatud kliinilistes uuringutes on Refixia'ga kokku puutunud kokku 115 varem ravitud mõõduka või raske B-hemofiiliaga meessoost patsienti kokku 170 patsiendiaasta jooksul.

**Tabel 3 Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete sagedus**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus Anafülaksia Inhibiitorid	Aeg-ajalt Teadmata Teadmata
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sageli
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus*	Sageli
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Kuumahood Süstekoha reaktsioonid**	Sageli Aeg-ajalt Sageli

\* Sõgelus hõlmab termineid „sõgelus“ ja „kõrvasõgelus“.

\*\* Süstekoha reaktsioonid hõlmavad süstekoha valu, infusioonikoha valu, süstekoha turset, süstekoha eriteemi ja süstekoha löövet.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Käimasolevas uuringus varem ravimata patsientidel on anafülaksia esinenud tihedas ajalisel seoses IX faktori inhibiitorite tekkimisega pärast Refixia-ravi. Andmeid inhibiitorite tekke levimuse kohta varem ravimata patsientidel pole piisavalt.

### Lapsed

Rexifia on näidustatud patsientidel alates vanusest 12 aastat. Eelnevalt ravitud noorukite (12...18-aastaste) ja täiskasvanud patsientide vahel ei märgatud erinevusi Refixia ohutusprofiilis.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustest kuni 169 RÜ/kg. Üleannustamisega seostatud sümptomitest ei ole teatatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, IX hüübimisfaktor, ATC-kood: B02BD04.

### Toimemehhanism

Refixia on puhastatud rekombinantne inimese IX hüübimisfaktor (rFIX), mille külge on konjugeeritud 40 kDa polüetüleenglükool (PEG). Refixia keskmine molekulmass on ligikaudu 98 kDa, millest valguosa moodustab 56 kDa. Refixia aktiveerumisel lõigatakse aktiveeruv peptiid koos 40 kDa polüetüleenglükooliga molekuli küljest ära, misjärel jääb alles natiivne aktiveeritud IX faktori molekul.

IX faktor on üheaheelaline glükoproteiin. See on K-vitamiinist sõltuv hüübimisfaktor, mida sünteesitakse maksas. IX faktor aktiveerub XIa faktori ja VII faktori / koefaktori kompleksi kaudu. Aktiveeritud IX faktor koos aktiveeritud VIII faktoriga aktiveerib X faktori. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Trombiin konverteerib seejärel fibrinogeeni fibriniks, mis tekitab verehüübe. B-hemofiilia on suguliiteline pärilik IX faktori vähenenud tasemest tingitud vere hüübimishäire, mis põhjustab profuusseid verejookse liigestesse, lihastesse ja siseorganitesse, nii spontaanselt kui ka õnnetusjuhtumite või operatsioonitraumade korral. Asendusteraapia abil IX faktori tase plasmas tõuseb, võimaldades ajutiselt korrigeerida faktori defitsiiti ja vähendada kalduvust veritsuste tekkeks.

### Kliiniline efektiivsus

Lõpetatud kliinilise uuringu kava hõlmas üht 1. faasi uuringut ja nelja 3. faasi mitmekeskuselise kontrollrühmata uuringut.

### Profülaktika

Viiskümmend neli patsienti kõigist vanuserühmadest said ravi iganädalase profülaktilise annusega 40 RÜ/kg ja neist 23 patsiendil (43%) ei esinenud ühtki veritsusepisoodi.

### Olulise tähtsusega uuring

Olulise tähtsusega uuring hõlmas 74 noorukieas (13...17-aastast) ja täiskasvanud (18...65-aastast) varem ravitud patsienti. Uuringul oli üks avatud vajaduspõhise ravi haru, kus ravi kestis ligikaudu 28 nädalat, ja kaks profülaktilise ravi haru, mis olid ühepoolse pimemenetlusega ja kuhu randomiseeriti patsiendid saama ravimit kas 10 RÜ/kg või 40 RÜ/kg üks kord nädalas ligikaudu 52 nädala jooksul. 10 RÜ/kg ja 40 RÜ/kg ravirühmade võrdlemisel leiti, et iga-aastane veritsussagedus 40 RÜ/kg rühma patsientidel oli 49% võrra väiksem (95% usaldusvahemik: 5%;73%) kui 10 RÜ/kg rühma patsientidel ( $p<0,05$ ).

Üldise iga-aastase veritsussageduse (ABR) mediaan (IQR) patsientidel (13...65-aastased), keda raviti profülaktilise 40 RÜ/kg annusega üks kord nädalas, oli 1,04 (0,00; 4,01), samas kui traumaatiline ABR oli 0,00 (0,00; 2,05), liigese ABR oli 0,97 (0,00; 2,07) ja spontaanne ABR oli 0,00 (0,00; 0,99). Tuleb tähele panna, et ABR ei ole eri faktorikontsentraatide ja eri kliiniliste uuringute vahel võrreldav.

Selles noorukite ja täiskasvanud patsientide olulise tähtsusega uuringus esines 40 RÜ/kg profülaktilise ravi harus 16 patsiendil 29-st kokku 70 vaheveritsuse episoodi. Vaheveritsuste ravi üldine õnnestumise määr oli 97,1% (67/69 hinnatud veritsusest). Kokku 69 (98,6%) 70 veritsuseepisoodist raviti ühe süstiga. Veritsuseepisoodide ravi Refixia'ga annuses 40 RÜ/kg kerge või mõõdukate veritsuste korral.

29-st ravitud täiskasvanud ja noorukieas patsiendist raviti 13 patsienti 20 sihtliigesega ühe aasta jooksul iganädalase profülaktilise annusega 40 RÜ/kg. Nendest 20 liigesest kaheksateistkümmet (90%) ei peetud uuringu lõpul enam sihtliigeseks.

### Vajaduspõhine ravi

Olulise tähtsusega uuringus oli randomiseerimata haru, kus 15 patsienti raviti vajaduspõhise raviskeemiga 40 RÜ/kg kerge või mõõdukate veritsuste korral ning 80 RÜ/kg raskete veritsuste korral. Üldine õnnestumise määr (tulemusega kas suurepärane või hea) veritsuste ravimisel oli 95% ja 98% veritsustest raviti ühe või kahe süstiga.

### Lapsed



Refixia kasutamine all 12-aastastel lastel ei ole näidustatud (vt lõigus 4.2 teavet lastel kasutamise kohta).

Viidi läbi uuring 25 varem ravitud lapsespatsiendiga (vanuses 0...12 aastat), kes said kord nädalas profülaktilise annuse 40 RÜ/kg.

0...12 aasta vanustel lastel oli iga-aastase veritsusmäära mediaan (IQR) 1,0 (0,00; 2,06) ja spontaanse veritsuse määr 0,00 (0,00; 0,00).

Laste veritsuse ravis oli üldine õnnestumise määr (tulemusega kas suurepärase või hea) 93% (39/42 veritsusest), kus 36 (86%) veritsust lahenes ühe Refixia süstiga ja 5 (12%) veritsust lahenes kahe süstiga.

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud eelnevalt ravimata patsientide Refixia uuringu lõpetamise (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

### Üldine hemostaatiline efektiivsus

Veritsusepisoodide ravi Refixia'ga annuses 40 RÜ/kg kergete või mõõdukate veritsuste korral ja 80 RÜ/kg raskete veritsuste korral ning raskeks hinnati üks veritsus. Üldist hemostaatilist efektiivsust hindas patsient või hooldaja (koduse ravi korral) või uuringukeskuse uurija (tervishoiutöötaja järelevalvega ravi korral), kasutades 4-punktilist skaalat jaotustega suurepärase, hea, mõõdukas või halb. Veritsuste ravi üldine õnnestumise määr (tulemusega kas suurepärase või hea) oli 93% (551 juhtu/591-st). 597 ravitud veritsusest, mida täheldati 79 patsiendil 105-st (75%), lahenes 521 veritsust (87%) ühe Refixia süstiga ja 60 veritsust (10%) kahe süstiga.

Veritsusepisoodide ravi õnnestumise määr ja raviks vajalik annus olid veritsuse asukohast sõltumatud. Veritsusepisoodide ravi õnnestumise määr oli sõltumatu ka sellest, kas veritsus oli traumaatiline või spontaanne.

### Kirurgia

Kolm uuringut, millest üks oli spetsiaalne kirurgiliste protseduuride uuring, hõlmasid kokku 15 suurt ja 26 väiksemat kirurgilist protseduuri (13- kuni 56-aastastel patsientidel). Refixia hemostaatiline toime operatsiooni ajal leidis kinnitust õnnestumise määraga 100% uuringutesse kaasatud 15 suurema kirurgilise protseduuri korral. Kõik hinnatud väiksemad kirurgilised protseduurid lõpetati edukalt.

Spetsiaalses kirurgiliste protseduuride uuringus hõlmas efektiivsuse analüüs 13 suurt kirurgilist protseduuri, mis tehti 13 varem ravitud täiskasvanud ja noorukieas patsiendil. Protseduurid hõlmasid 9 ortopeedilist, 1 gastrointestinaalset ja 3 suuõone kirurgilist operatsiooni. Patsiendid said operatsioonipäeval 1 operatsioonieelse süsti annuses 80 RÜ/kg ja operatsioonijärgsel süste annuses 40 RÜ/kg. Refixia operatsioonieelne annus 80 RÜ/kg oli efektiivne ja ükski patsient ei vajanud operatsioonipäeval lisaannuseid. Operatsioonijärgsel perioodil 1. kuni 6. päevani ja 7. kuni 13. päevani olid manustatud 40 RÜ/kg lisaannuste mediaanid vastavalt 2,0 ja 1,5. Refixia keskmine kogutarbimine operatsiooni ajal ja järgselt oli 241 RÜ/kg (vahemik: 81...460 RÜ/kg).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Refixia poolväärtusaeg on modifitseerimata IX faktoriga võrreldes pikem. Kõik Refixia farmakokineetika uuringud viidi läbi eelnevalt ravitud B-hemofiiliaga patsientidel (IX faktori aktiivsus  $\leq 2\%$ ). Plasmaproovide analüüsiks kasutati üheetapilist hüübimistesti.

Stabiilse oleku farmakokineetilisi parameetreid noorukitel ja täiskasvanutel on kujutatud tabelis 4.

**Tabel 4 Refixia (40 RÜ/kg) stabiilse oleku farmakokineetilised parameetrid noorukitel ja täiskasvanutel (geomeetriline keskmine (CV%))**

PK näitaja	13...17 aastat N = 3	$\geq 18$ aastat N = 6
------------	-------------------------	---------------------------

Poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) (tundi)	103 (14)	115 (10)
Täiendav taastumine ( <i>Incremental Recovery, IR</i> ) (RÜ/ml RÜ/kg kohta)	0,018 (28)	0,019 (20)
Kõveraalne pindala ( $AUC$ ) <sub>0-168 h</sub> (RÜ*tundi/ml)	91 (22)	93 (15)
Kliirens (CL) (ml/tund/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Keskmine organismis viibimise aeg (MRT) (tundi)	144 (15)	158 (10)
Jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Faktori IX aktiivsus 168 h pärast annustamist (RÜ/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Kliirens = kehakaalu suhtes kohandatud kliirens; astmeline taastumine = astmeline taastumine 30 min pärast annustamist; jaotusruumala = kehakaalu suhtes kohandatud jaotusruumala stabiilses olekus. CV = variatsioonikoefitsient.

Kõigi stabiilses olekus farmakokineetika uuringu ajal hinnatud patsientide IX faktori aktiivsuse tasemed olid igapäevase annuse 40 RÜ/kg korral 168 tundi pärast annustamist üle 0,24 RÜ/ml.

Refixia ühekordse annuse farmakokineetilised parameetrid on vanuse järgi loetletud tabelis 5. Refixia kasutamine noorematel kui 12-aastastel ei ole näidustatud.

**Tabel 5 Refixia ühekordse annuse (40 RÜ/kg) farmakokineetilised parameetrid vanuse järgi (geomeetriline keskmine (CV%))**

<b>PK näitaja</b>	<b>0...6 aastat N = 12</b>	<b>7...12 aastat N = 13</b>	<b>13...17 aastat N = 3</b>	<b>≥18 aastat N = 6</b>
Poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) (tundi)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Täiendav taastumine ( <i>Incremental Recovery, IR</i> ) (RÜ/ml RÜ/kg kohta)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Kõveraalne pindala ( $AUC$ ) <sub>vastündinud</sub> (RÜ*tundi/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Kliirens CL (ml/tund/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Keskmine organismis viibimise aeg (MRT) (tundi)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
IX faktori aktiivsus 168 h	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

<b>PK näitaja</b>	<b>0...6 aastat N = 12</b>	<b>7...12 aastat N = 13</b>	<b>13...17 aastat N = 3</b>	<b>≥18 aastat N = 6</b>
pärast annustamist (RÜ/ml)				

Kliirens = kehakaalu suhtes kohandatud kliirens; astmeline taastumine = astmeline taastumine 30 min pärast annustamist; jaotusruumala = kehakaalu suhtes kohandatud jaotusruumala stabiilses olekus. CV = variatsioonikoefitsient.

Nagu oli oodata, oli kehakaalu suhtes kohandatud kliirens lastel ja noorukitel täiskasvanutega võrreldes suurem. Lastel ja noorukitel ei olnud annuse kohandamine kliinilises uuringus vajalik.

Keskmsed madalaimad tasemed stabiilses olekus on esitatud tabelis 6 ja põhinevad kõigil annustamiseelsetel mõõtmistel, mis tehti iga 8 nädala järel stabiilses olekus kõigil patsientidel, kes said iganädalaselt annust 40 RÜ/kg. Refixia kasutamine noorematel kui 12-aastastel ei ole näidustatud.

**Tabel 6 Refixia keskmised madalaimad tasemed\* (40 RÜ/kg) stabiilses olekus**

	<b>0...6 aastat N = 12</b>	<b>7...12 aastat N = 13</b>	<b>13...17 aastat N = 9</b>	<b>18...65 aastat N = 20</b>
Hinnangulised keskmised IX faktori madalaimad tasemed ühikutes RÜ/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)

\* IX faktori madalaimad tasemed = IX faktori aktiivsus, mis on mõõdetud enne järgmist iganädalast annust (5 kuni 10 päeva pärast annustamist) stabiilses olekus.

Farmakokineetikat uuriti 16 täiskasvanud ja noorukieas patsiendil, kellest 6 olid normaalkaalus (KMI 18,5...24,9 kg/m<sup>2</sup>) ja 10 ülekaalulised (KMI 25...29,9 kg/m<sup>2</sup>). Selgeid erinevusi farmakokineetilistes profiilides normaalkaalus ja ülekaaluliste patsientide vahel ei täheldatud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringus ahvidel täheldati mööduvat kergest keha treemorit 3 tundi pärast annuse manustamist. Ühe tunni jooksul see vaibus. Treemor tekkis Refixia annuse (3750 RÜ/kg) juures, mis oli enam kui 90 korda suurem, kui inimese soovituslik annus (40 RÜ/kg). Treemori tekkemehhanismi ei tuvastatud. Treemorit ei ole kliinilistes uuringutes teatatud.

Farmakoloogilise ohutuse ja kroonilise toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud inimesi kahjustada võivat toimet.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega tuvastati 40 kDa polüetüleenglükool (PEG) aju soonpõimiku (*plexus chorioideus*) epiteelirakkudest immunohistokeemilise värvimise teel. See leid polnud seotud koekahjustuste ega ebanormaalsete kliiniliste sümptomitega.

Jaotumise ja eritumise uuringud hiirtel ja rottidel näitasid, et Refixia 40kDa polüetüleenglükooli (PEG) molekuliosa jaotus ulatuslikult elundites ja elimineeriti sealt eritudes plasma kaudu uriini (44...56%) ja väljaheitesse (28...50%). Roti koega tehtud jaotumisuuringutest määratud poolväärtusaja (14...19 päeva) andmete modelleerimisel saadud tulemuste alusel saavutab Refixia 40kDa polüetüleenglükooli (PEG) molekuliosa plasma püsikontsentratsiooni kõigis inimese kudedes 1...2 aasta jooksul.

Pikaajalisi loomuringuid Refixia kartsinogeensuse hindamiseks ega uuringuid, mis määraksid kindlaks Refixia genotoksilisuse ja mõju fertiilsusele, arengule ning reproduktiivsusele, pole läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

Naatriumkloriid

Histidiin

Sahharoos

Polüsorbaat 80

Mannitool

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

#### Lahusti

Histidiin

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada ega muuta manustamiskõlblikuks muude infusioonilahustega peale kaasasoleva histidiinilahuse.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

#### Avamata pakend:

2 aastat. Kõlblikusaja jooksul võib ravimit Refixia hoida temperatuuril kuni 30 °C ühe kuni kuuekuulise perioodi jooksul. Kui ravim on külmkapist välja võetud, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Toatemperatuuril säilitamise algus tuleks märkida ravimi välispakendile.

#### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja 4 tunni jooksul toatemperatuuril ( $\leq 30$  °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja- ja tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 4 tundi toatemperatuuril ( $\leq 30$  °C) või kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C), välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes..

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Toatemperatuuril säilitamise tingimused ja säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Iga pakend sisaldab .

- 1 (I tüüpi) klaasist viaal pulbri ja klorobutüülkummist punnkorgiga
- 1 steriilne viaali adapter lahuse valmistamiseks

- 1 histidiinilahustiga (4 ml) eeltäidetud polüpropüleenist süstal , millel on bromobutüülkummist kolb ja bromobutüülkummist kaitsekork
- 1 kolvivars (polüpropüleen).

Pakendis on 1 komplekt.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Refixia't manustatakse intravenoosselt pärast pulbri kokkusegamist süstlas oleva lahustiga. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge ja värvitu vedelik, milles ei ole nähtavaid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati tuleb enne manustamist kontrollida, et see ei sisaldaks nähtavaid osakesi ega oleks muutnud värvust. Ärge kasutage hägust või sadet sisaldavat lahust.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt pakendi infolehel.

Manustamiskiirus tuleb valida vastavalt patsiendi enesetundele, kuid see ei tohi olla kiirem kui maksimaalne süstimiskiirus 4 ml/min.

Te vajate veel infusioonikomplekti (voolikut ja libliknõela), steriilseid alkoholis immutatud lappe, vatipadjakesi ja plaastreid. Refixia pakend neid vahendeid ei sisalda.

Alati kasutada aseptilist tehnikat.

### Hävitamine

Pärast süstimist hävitage süstal koos infusioonikomplektiga ja viaal koos viaali adaptriga ohutul viisil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Novo Nordisk A/S  
Brennum Park  
DK-3400 Hillerød  
Taani

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti, kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Müügiloa järgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Tähtaeg</b>
Mittesekkuv müügiloajärgne ohutusuuring (PASS): Polüetüleenglükooli aju soonpõimikusse ( <i>plexus chorioideus</i> ) ja teistesse kudedesse/organitesse kogunemise potentsiaalse toime uurimiseks peab müügiloa hoidja läbi viima kokkulepitud uuringuplaani järgi teostatud mittesekkuva müügiloajärgse ohutusuuringu ja esitama tulemused, mis pärinevad hemofiilia patsientide registrist.	Uuringu andmete esitamine: Q2-2028



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Karp**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Refixia 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

*Nonacogum beta pegolum*  
(rekombinantne IX hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Pulber: 500 RÜ beetanonakogpegooli (ligikaudu 125 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

### 3. ABIAINED

**Pulber:**

naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, polüsorbaat 80, mannitool, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

Lahusti: histidiin, süstevesi, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

**Süstelahuse pulber ja lahusti**

Pakend sisaldab: 1 pulbriviaal, 4 ml lahustit süstlis, 1 kolvivars ja 1 viaali adapter

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne, pärast manustamiskõlblikuks muutmist

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda

Võib hoida toatemperatuuril  $\leq 30$  °C ühe kuni kuuekuulise perioodi jooksul. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi külmkappi tagasi panna

Külmkapist välja võetud: \_\_\_\_\_

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/17/1193/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Refixia 500 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Refixia 500 RÜ süstelahuse pulber

*Nonacogum beta pegolum*

*i.v.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

500 RÜ

**6. MUU**

Novo Nordisk A/S

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Karp**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Refixia 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

*Nonacogum beta pegolum*  
(rekombinantne IX hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Pulber: 1000 RÜ beetanonakogepooli (ligikaudu 250 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

### 3. ABIAINED

**Pulber:**

naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, polüsorbaat 80, mannitool, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

Lahusti: histidiin, süstevesi, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

**Süstelahuse pulber ja lahusti**

Pakend sisaldab: 1 pulbriviaal, 4 ml lahustit süstlis, 1 kolvivars ja 1 viaali adapter

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne, pärast manustamiskõlblikuks muutmist

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda

Võib hoida toatemperatuuril  $\leq 30$  °C ühe kuni kuuekuulise perioodi jooksul. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi külmkappi tagasi panna

Külmkapist välja võetud: \_\_\_\_\_

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/17/1193/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Refixia 1000 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Refixia 1000 RÜ süstelahuse pulber

*Nonacogum beta pegolum*  
*i.v.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1000 RÜ

**6. MUU**

Novo Nordisk A/S



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Karp**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Refixia 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

*Nonacogum beta pegolum*  
(rekombinantne IX hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Pulber: 2000 RÜ beetanonakogpegooli (ligikaudu 500 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

### 3. ABIAINED

**Pulber:**

naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, polüsorbaat 80, mannitool, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

Lahusti: histidiin, süstevesi, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

**Süstelahuse pulber ja lahusti**

Pakend sisaldab: 1 pulbriviaal, 4 ml lahustit süstlis, 1 kolvivars ja 1 viaali adapter

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne, pärast manustamiskõlblikuks muutmist

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda  
Võib hoida toatemperatuuril  $\leq 30$  °C ühe kuni kuuekuulise perioodi jooksul. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi külmkappi tagasi panna

Külmkapist välja võetud: \_\_\_\_\_

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/17/1193/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHE**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Refixia 2000 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Refixia 2000 RÜ süstelahuse pulber

*Nonacogum beta pegolum*

*i.v.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2000 RÜ

**6. MUU**

Novo Nordisk A/S

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

Eeltäidetud süstal

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Refixia lahusti

Histidiinilahus

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

4 ml

**6. MUU**

Novo Nordisk A/S

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Refixia 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**Refixia 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**Refixia 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
beetanonakogpegool (*nonacogum beta pegolum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Refixia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Refixia kasutamist
3. Kuidas Refixia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Refixia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## 1. Mis ravim on Refixia ja milleks seda kasutatakse

### Mis ravim on Refixia

Refixia toimeaine on beetanonakogpegool ja on pikatoimeline rekombinantset IX hüübimisfaktorit sisaldav ravimpreparaat. IX faktor on looduslikult veres esinev proteiin, mis aitab veritsust peatada.

### Milleks Refixia't kasutatakse

Refixia't kasutatakse veritsuse ravimiseks ja vältimiseks B-hemofiilia (kaasasündinud IX faktori puudulikkus) haigetel alates 12 aasta vanusest.

B-hemofiiliat põdevatel patsientidel puudub IX faktor või see ei tööta korralikult. Refixia asendab B-hemofiilia patsientidel vigast või puuduvat IX faktorit ja aitab veritsuskohas trombi moodustada. Refixia aktiveerub veritsuse tekkimisel, misjärel moodustub veres IX faktor.

## 2. Mida on vaja teada enne Refixia kasutamist

### Ärge kasutage Refixia't:

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete teadaolevalt allergiline hamstri valkude suhtes.

Kui te pole kindel, kas midagi ülaltoodust käib teie kohta, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

### Allergilised reaktsioonid ja inhibiitorite teke

On olemas harvaesinev oht, et teil võib tekkida Refixia'le äkiline ja raske allergiline reaktsioon (nt anafülaktiline reaktsioon). Kui teil tekivad allergilise reaktsiooni tunnused, näiteks lööve, nõgestõbi, kublad või sügelus suurtel nahapiirkondadel, huulte, keele, näo või käte punetus ja/või turse, neelamis- või hingamisraskused, hingeldus, kähisev hingamine, pitsitustunne rindkeres, kahvatu ja jahe nahk, südamelöögisageduse tõus ja/või peapööritus, lõpetage viivitamatult süstimine ning võtke ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga.

Arstil võib olla vaja teid nende reaktsioonide tõttu kiiresti ravida. Arst võib teha ka vereanalüüsi, et kontrollida, kas teil on tekkinud ravimi vastu IX faktori inhibiitorid (neutraliseerivad antikehad), kuna inhibiitorid võivad tekkida koos allergiliste reaktsioonidega. Kui teil on sellised antikehad tekkinud, võib teil olla suurenenud risk äkiliste ja raskete allergiliste reaktsioonide (nt anafülaktilise reaktsiooni) tekkeks tulevase IX faktoriga ravi ajal.

IX faktoriga seotud allergiliste reaktsioonide ohu tõttu tuleb Refixia teile esialgu manustada kliinikus või tervishoiutöötaja järelevalve all, et allergilise reaktsiooni tekkimisel oleks vajaduse korral võimalik sobivat meditsiinilist abi pakkuda.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui veritsus ootuspäraselt ei lõppe või kui peate veritsuse peatamiseks Refixia annust oluliselt suurendama. Arst teeb vereanalüüsi, et kontrollida, kas teil on tekkinud Refixia vastu inhibiitorid (neutraliseerivad antikehad). Inhibiitorite tekkimise oht on kõige suurem siis, kui teid pole varem IX faktorit sisaldavate ravimitega ravitud, st näiteks väikeste laste korral.

### **Verehüübed**

Teatage oma arstile, kui teie kohta kehtib mis tahes järgmine väide, kuna Refixia'ga ravi ajal on suurenenud verehüüvete tekkimise oht:

- teile on hiljuti tehtud operatsioon;
- teil on muu raske haigus, nt maksahaigus, südamehaigus või vähk;
- teil on südamehaiguse riskitegurid, nt kõrge vererõhk, ülekaal või suitsetamine.

### **Neeruhaigus (nefrootiline sündroom)**

Pärast IX faktori suurte annuste manustamist B-hemofiiliaga patsientidele, kelle organismis esinevad IX faktori inhibiitorid ja kellel on anamneesis allergilised reaktsioonid, on harvaesinev oht teatud neeruhaiguse (nimega „nefrootiline sündroom“) tekkeks.

### **Kateetriga seotud probleemid**

Kui teil on tsentraalveeni juurdepääsu seade, võivad teil kateetri paigalduskohas tekkida infektsioonid või verehüübed.

### **Muud ravimid ja Refixia**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Refixia kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Refixia ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **Refixia sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, seega on sisuliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Refixia't kasutada**

Refixia-ravi tuleb alustada B-hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas Refixia't kasutada, pidage nõu oma arstiga.

Arst arvutab teile sobiva annuse. Annus sõltub teie kehakaalust ja ravimi kasutamise eesmärgist.

### **Veritsuste vältimine**

Refixia annus on 40 rahvusvahelist ühikut (RÜ) kehakaalu kg kohta. See manustatakse ühe süstina iga nädal. Vastavalt teie vajadusele võib teie arst määrata mõne teise annuse ja süstimise sageduse.

### **Veritsuste ravi**

Refixia annus on 40 rahvusvahelist ühikut (RÜ) kehakaalu kg kohta. Veritsuse asukohast ja raskusastmest olenevalt võite vajada suuremat annust (80 RÜ kg kohta) või lisaüste. Küsige vajalikku annuse suurust ja süstide arvu oma arstilt.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Refixia't võib kasutada ainult noorukitel (12 aastastel ja vanematel). Annus noorukitel arvutatakse samuti kehakaalu järgi ja on täiskasvanutega sama.

### **Kuidas Refixia't manustatakse**

Refixia süstitakse veeni. Täiendava teabe saamiseks vt „Refixia kasutusjuhend“.

### **Kui te kasutate Refixia't rohkem kui ette nähtud**

Kui kasutate Refixia't rohkem kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga.

Kui peate veritsuse peatamiseks Refixia annust oluliselt suurendama, pöörduge viivitamatult oma arsti poole. Lisateavet vt jaotisest 2, „Allergilised reaktsioonid ja inhibiitorite teke“.

### **Kui te unustate Refixia't kasutada**

Kui te unustate annuse süstimata, süstige vahelejäädud annus kohe, kui see teile meenub. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata. Kui te ei ole milleski kindel, võtke ühendust oma arstiga.

### **Kui te lõpetate Refixia kasutamise**

Kui lõpetate Refixia kasutamise, ei ole te veritsuse eest kaitstud või olemasolev veritsus ei pruugi lõppeda. Ärge lõpetage Refixia kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida allergilised reaktsioonid.

Tõsise ootamatu allergilise reaktsiooni (anafülaktilise reaktsiooni) tekkimisel tuleb süstimine kohe lõpetada. Peate kohe võtma ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad allergilise reaktsiooni varased sümptomid, näiteks järgmised:

- neelamis- või hingamisraskused
- hingeldus või kähisev hingamine
- pitsitustunne rinnus
- huulte, keele, näo või käte punetus ja/või turse
- lööve, nõgestõbi, kublad või sügelus
- kahvatu ja jahe nahk, südamelöögisageduse tõus ja/või peapööritus (madal vererõhk).

**Refixia kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:**



**Sagedased kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- sügelus (*pruritus*)
- nahareaktsioonid süstekohal
- iiveldustunne
- väga suur väsimus.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus). See võib süveneda ja muutuda eluohtlikuks (anafülaktilised reaktsioonid)
- südamepekslemine
- kuumahood.

**Teadmata sagedusega kõrvaltoimed** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete järgi)

- neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Refixia't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Refixia't pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbile ning viaali ja eeltäidetud süstla etiketile pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Refixia tohib külmkapist välja võtta maksimaalselt 6 kuuks ja säilitada toatemperatuuril (kuni 30 °C). Palun märkige karbile Refixia külmkapist välja võtmise ja toatemperatuuril säilitamise alguse kuupäev. See uus aegumiskuupäev ei tohi kunagi ületada välisel karbil algselt toodud kuupäeva. Kui seda ravimit uueks aegumiskuupäevaks kasutatud ei ole, tuleb see ära visata. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi seda ravimit külmkappi tagasi panna.

Kasutage süstelahust kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Kui selle kasutamine pole kohe võimalik, kasutage ravimit 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, või 4 tunni jooksul, kui see on võetud külmkapist välja ja hoitud temperatuuril kuni 30 °C.

Viaalis olev pulber on valge kuni kahvatuvalge. Ärge kasutage pulbrit, kui selle värv on muutunud.

Kokkusegatud lahus on selge ja värvitu. Ärge kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Refixia sisaldab**

- Toimeaine on beetanonakogepool (pegüleeritud inimese hüübimisfaktor IX (rDNA)). Üks Refixia viaal sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ, 1000 RÜ või 2000 RÜ beetanonakogepooli,

mis pärast histidiinlahustiga manustamiskõlblikuks muutmist vastab ligikaudu kontsentratsioonidele 125 RÜ/ml, 250 RÜ/ml või 500 RÜ/ml.

- Pulbri teised koostisosad on naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, polüsorbaat 80, mannitool, naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape.
- Steriliseeritud lahusti koostisosad on histidiin, süstevesi, naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape.

#### **Kuidas Refixia välja näeb ja pakendi sisu**

- Refixia on saadaval süstelahuse pulbri ja lahustina (kas 500 RÜ, 1000 RÜ või 2000 RÜ pulbrit viaalis ning 4 ml lahustit eeltäidetud süstlas koos kolvivarre ja viaali adaptriga. Pakendis on 1 komplekt).
- Pulber on valge kuni kahvatuvalge ja lahus on selge ning värvitu.

#### **Müügiloo hoidja ja tootja**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd, Taani

#### **Infoleht on viimati uuendatud**

#### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Refixia kasutusjuhend**

Enne Refixia kasutamist lugege need juhised hoolikalt läbi.

Refixia on pulber. Enne süstimist tuleb see lahustada süstlas olevas lahustis. Lahustiks on histidiinilahus. Lahustatud ravim tuleb süstida veeni (intravenoosne süste (*i.v.*)). Selles pakendis olevad vahendid on mõeldud Refixia lahustamiseks ja süstimiseks.

Te vajate veel infusioonikomplekti (voolikut ja libliknõela), steriilseid alkoholiga immutatud lapikesi, vatipadjakesi ja plaastreid. Need vahendid ei kuulu Refixia komplekti.

**Ärge kasutage neid vahendeid ilma, et oleksite saanud asjakohase väljaõppe oma arstilt või meditsiiniõelt.**

**Alati peske oma käed ja veenduge, et teid ümbritsev ala on puhas.**

On oluline **kasutada puhast ja mikroobivaba (aseptilist) tehnikat**, kui teete ettevalmistusi ja süstite ravimit otse veeni. Vale tehnika võib põhjustada mikroobilist saastatust ja nakatada vere.

**Äge avage vahendeid enne, kui olete valmis neid kasutama.**

**Ärge kasutage vahendeid, kui need on maha kukkunud või saanud kahjustada.** Kasutage selle asemel uut pakendit.

**Ärge kasutage vahendeid, kui nende kõlblikkusaeg on möödunud.** Kasutage selle asemel uut pakendit. Kõlblikkusaeg on trükitud välispakendile, viaalile, viaali adapterile ja eeltäidetud süstlale.

**Ärge kasutage vahendeid, kui kahtlustate, et need on saastunud.** Kasutage selle asemel uut pakendit.

**Ärge visake midagi enne minema, kuni olete valmistatud lahuse ära süstinud.**

**Vahendid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.**

### **Sisu**

See pakend sisaldab:

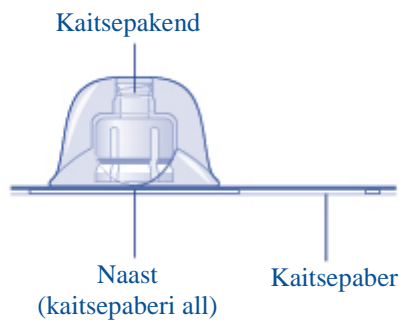
- 1 viaal Refixia pulbriga
- 1 viaali adapter
- 1 eeltäidetud süstal lahustiga
- 1 kolvivars (asub süstla all)

## Ülevaade

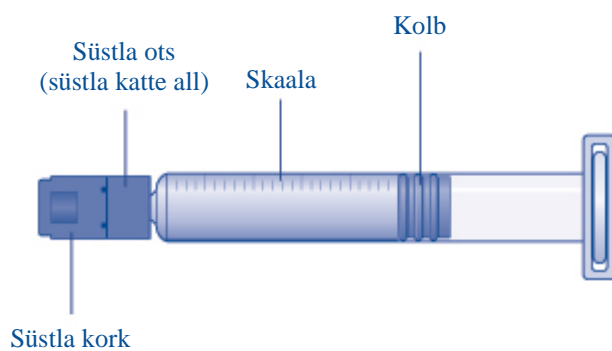
### Viaal koos Refixia pulbriga



### Viaali adapter



### Eeltäidetud süstal lahustiga



## Kolvivars

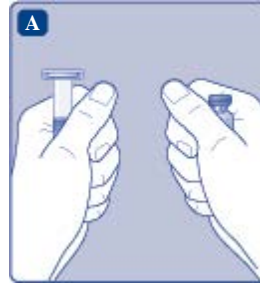
Keermestik

Lai tagumine  
ots



### 1. Pange valmis viaal ja süstal





- **Võtke välja nii mitu Refixia pakendit kui vajate.**
- **Kontrollige kõlblikkusaega.**
- **Kontrollige pakendi nimetust, tugevust ja värvust veendumaks, et tegemist on õige tootega.**
- **Peske käed** ja kuivatage need korralikult puhta rätiku või kuiva õhu abil.
- Võtke viaal, viaali adapter ja eeltäidetud süstal pakendist välja. **Jätke kolvivars puutumatult karpi.**
- **Soojendage viaal ja eeltäidetud süstal toatemperatuurini.** Te võite neid käes hoides soojendada, kuni tunnete, et need on soojenenud.
- **Ärge soojendage** viaali ja eeltäidetud süstalt **ühelgi teisel viisil.**



- **Eemaldage** viaalilt **plastkork. Ärge kasutage** viaali, kui **plastkork puudub või on purunenud.**
- **Puhastage** viaali kummist punnkork **alkoholis immutatud lapikesega** ja laske sellel mõni sekund enne kasutamist kuivada, et see oleks võimalikult mikroobivaba.
- **Ärge puudutage kummist punnkorki pärast selle puhastamist sõrmedega, sest mikroobid võivad teie sõrmedelt sinna üle kanduda.**



<p><b>2. Viaali adaptri kinnitamine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eemaldage</b> viaali adaptrilt <b>kaitsepaber</b>.</li> </ul> <p><b>Ärge kasutage</b> viaali adaptrit, kui selle <b>kaitsepaber ei ole korralikult kinnitunud või on purunenud</b>.</p> <p><b>Ärge võtke</b> viaali adaptrit sõrmedega <b>kaitsepakendist välja</b>. Kui puudutate viaali adaptril olevat naastu, võivad mikroobid teie sõrmedelt sinna üle kanduda.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asetage</b> vial <b>tasasele ja kindlale pinnale</b>.</li> <li>• <b>Tõstke</b> <b>kaitsepakend üles</b> ja kinnitage viaali adapter vial külge.</li> </ul> <p><b>Kui olete</b> vial adapteri vial külge <b>kinnitanud, siis ärge seda enam eemaldage</b>.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pigistage kergelt</b> <b>kaitsepakendit</b> pöidla ja nimetissõrme vahel nagu pildil näidatud.</li> </ul> <p><b>Eemaldage</b> viaali adaptrilt <b>kaitsepakend</b>.</p> <p><b>Ärge tõstke</b> viaali adaptrit vialilt, kui eemaldate kaitsepakendit.</p>	
<p><b>3. Süstla ja kolvivarre kinnitamine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haarake kolvivarre laiemast otsast ja võtke see korbist välja. <b>Ärge puudutage kolvivarre külgi ega keermestikku</b>. Kui puudutate selle külgi või keermestikku, võivad mikroobid teie sõrmedelt üle kanduda.</li> <li>• Ühendage kolvivarre <b>kohe</b> süstlaga. Selleks keerake kolvivarre kellaosuti suunas eeltäidetud süstla sees oleva kolvi sisse, kuni tunnete takistust.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eemaldage eeltäidetud süstlalt kork,</b> painutades seda kuni see puruneb perforeeritud kohast.</li> <li>• <b>Ärge puudutage süstla kate all olevat süstla otsa.</b> Kui puudutate süstla otsa, võivad mikroobid teie sõrmedelt üle kanduda.</li> </ul> <p><b>Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui selle kate on lahti või puudub.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Keerake eeltäidetud süstal kindlalt</b> viaalil oleva viaali adapteri külge, kuni tunnete takistust.</li> </ul>	
<p><b>4. Pulbri ja lahusti kokkusegamine.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hoidke eeltäidetud süstalt kergelt kaldu,</b> nii et viaal oleks suunaga allapoole.</li> <li>• <b>Kolvivart vajutades</b> süstige kogu lahusti viaali.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hoidke kolvivars allasurutuna ning keerutage</b> viaali kergelt, kuni kogu pulber on lahustunud.</li> </ul> <p><b>Ärge loksutage viaali, sest see põhjustab vahu teket.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kontrollige saadud lahust.</b> See peab olema selge, värvitu ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi. <b>Kui märkate osakesi või värvuse muutust, siis ärge kasutage seda.</b> Võtke selle asemel uus pakend.</li> </ul>	
<p><b>Soovitav on Refixia't kasutada kohe pärast kokkusegamist.</b> Kui see jääb seisma, siis ei pruugi ravim enam steriilne olla ja võib põhjustada nakkust.</p> <p><b>Kui te ei saa kokkusegatud Refixia lahust kohe kasutada,</b> siis tuleb see ära kasutada 4 tunni jooksul, kui seda on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C) või 24 tunni jooksul, kui seda on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Lahustatud ravimit tuleb säilitada viaalis.</p> <p><b>Ärge laske kokkusegatud Refixia lahusel külmuda ning ärge hoidke seda süstlas.</b></p> <p><b>Hoidke kokkusegatud Refixia lahus valguse eest kaitstult.</b></p>	

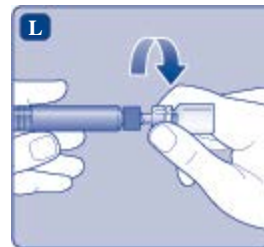


Kui vajate annuseks rohkem kui ühte viaali, siis korrake samme **A** kuni **J** täiendavate viaalide, viaali adapterite ja eeltäidetud süstalde abil kuni saavutate vajaliku annuse.

- **Hoidke kolvivarv lõpuni sissesurutuna.**
- **Keerake süstal** koos viaaliga tagurpidi.
- **Lõpetage surve kolvivarrele ja laske tal vabalt tagasi liikuda.** Süstal täitub sel ajal lahusega.
- **Tõmmake kolvivart kergelt tagasi**, et lahus täidaks süstla.
- **Kui te ei vaja kogu valmistatud annust, siis vaadake süstla skaalalt, kui palju lahust välja tõmmata, et saada arsti või meditsiiniõe poolt soovitatud annust.**  
  
Kui mingil põhjusel on süstlas õhku, siis süstige see viaali tagasi.
- Viaali tagurpidi hoides **koputage õrnalt süstalt**, et õhumullid tõuseksid ülespoole.
- Vajutage aeglaselt kolvivart, kuni kõik mullid on väljunud.



- **Keerake viaali adapter viaali küljest lahti.**
- **Ärge puudutage süstla otsa.** Kui puudutate süstla otsa, võivad mikroobid teie sõrmedelt sellele kanduda.



## 5. Valmistatud lahuse süstimine

Refixia on nüüd valmis veeni süstimiseks.

- Süstige kokkusegatud lahus nagu teie arst või meditsiiniõde on soovitanud.
- Süstige aeglaselt 1 kuni 3 minuti jooksul.
- Ärge segage Refixia't teiste intravenoossete infusioonide või ravimitega.

### Refixia süstimine intravenoosse kateetri nõelavaba ühendusseadme abil

**Hoiatus:** eeltäidetud süstal on valmistatud klaasist ja kujundatud sobituma standardse *luer*-tüüpi ühendusega. Mõned sisemise piigiga nõelavabad ühendused on sobimatud eeltäidetud süstlaga. See sobimatus võib takistada ravimi manustamist ja/või kahjustada nõelavaba ühendust.

Lahuse süstimine tsentraalse veeniühendusseadme nagu näiteks tsentraalse veenikateetri või subkutaanse pordi kaudu:

- Kasutage puhast ja mikroobivaba (aseptilist) tehnikat. Järgige asjakohaseid nõelavaba ühenduse ja tsentraalse veeniühendusseadme kasutusjuhendeid ning konsulteerige oma arsti või meditsiiniõega.

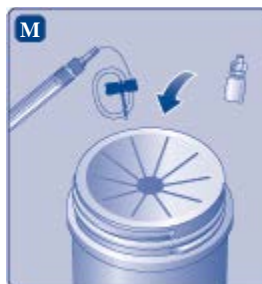


- Läbi tsentraalse veeniühendusseadme süstimisel võib olla vajalik kasutada 10 ml plastsüstalt valmislahuse tagasitõmbamiseks. Seda tuleb teha kohe pärast sammu J.
- Kui on vaja tsentraalset veeniühendusseadet läbi loputada enne või pärast Refixia süstimist, siis kasutage selleks naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahust.

### Hävitamine

- **Pärast süstimist hävitage** kogu kasutamata Refixia lahus, süstal koos infusioonikomplektiga, vial koos viaali adaptriga ja muud kasutatud vahendid vastavalt apteekrilt saadud soovitudele.

Ärge visake neid olmejäätmete hulka.



**Ärge ühendage neid vahendeid lahti enne hävitamist.**

**Ärge kasutage neid vahendeid korduvalt.**