

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refixia 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Refixia 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone nominaliai yra 500 TV nonakogo beta pegolo (*nonacogum beta pegolum*)*.

Viename mililitre paruošto Refixia tirpalo yra maždaug 125 TV nonakogo beta pegolo.

Refixia 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone nominaliai yra 1000 TV nonakogo beta pegolo (*nonacogum beta pegolum*)*.

Viename mililitre paruošto Refixia tirpalo yra maždaug 250 TV nonakogo beta pegolo.

Refixia 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone nominaliai yra 2000 TV nonakogo beta pegolo (*nonacogum beta pegolum*)*.

Viename mililitre paruošto Refixia tirpalo yra maždaug 500 TV nonakogo beta pegolo.

Refixia 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename miltelių flakone nominaliai yra 3000 TV nonakogo beta pegolo (*nonacogum beta pegolum*)*.

Viename mililitre paruošto Refixia tirpalo yra maždaug 750 TV nonakogo beta pegolo.

*rekombinantinis žmogaus IX krešėjimo faktorius, gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelėse, kovalentine jungtimi konjuguojant su 40 kDa polietilenglikoliu (PEG).

Stiprumas (TV) nustatomas atliekant Europos farmakopėjos vienos pakopos krešėjimo tyrimą. Specifinis Refixia aktyvumas yra maždaug 144 TV/mg baltymo.

Refixia yra išgrynintas rekombinantinis žmogaus IX krešėjimo faktorius (rFIX), prie kurio rFIX aktyvavimo baltymo specifinės N-glikanų jungties selektyviai prisijungęs 40 kDa polietilenglikolis (PEG). Aktyvinus Refixia, aktyvintas baltymas su 40 kDa polietilenglikolio dalimi atskyla ir lieka natūrali IX krešėjimo faktoriaus molekulė. Refixia rFIX svarbiausių aminorūgščių seka yra identiška plazmoje randamo IX žmogaus krešėjimo faktoriaus Ala 148 alelių formai. Ląstelių auginimo, išgryninimo, jungimo ar galutinio Refixia formulavimo procesuose nenaudojama žmonių ar gyvūninės kilmės priedai.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra baltos arba beveik baltos spalvos.

Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

pH: 6,4.

Osmosinis slėgis – 272 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hemofilija B (įgimtu IX krešėjimo faktoriaus trūkumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Refixia galima vartoti visoms amžiaus grupėms.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas prižiūrint gydytojui, turinčiam hemofilijos gydymo patirties.

Gydymo stebėjimas

Siekiant koreguoti dozę nebūtina nuolat stebėti IX krešėjimo faktoriaus aktyvumo lygio. Vykdamas klinikinių tyrimų programą dozė nebuvo koreguojama. Vidutinė IX krešėjimo faktoriaus koncentracija ramybės būsena, $\geq 15\%$, buvo nustatyta visų amžiaus grupių pacientams, išsamiau žr. 5.2 skyriuje.

Kai stebėjimas yra būtinas, dėl polietilenglikolio (PEG) sąveikos atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą su skirtingais aPTT reagentais, rekomenduojama naudoti chromogeninį tyrimą (pvz., Rox Factor IX arba Biophen). Jeigu chromogeninio tyrimo atlikti negalima, rekomenduojama naudoti vienos pakopos krešėjimo tyrimą su aPTT reagentu (pvz. Cephascreen), kurį leidžiama naudoti su Refixia. Yra žinoma, kad tiriant modifikuotus ilgo veikimo faktoriaus vaistinius preparatus vienos pakopos krešėjimo tyrimo rezultatai labai priklauso nuo naudojamo aPTT reagento ir etaloninio standarto. Vartojant Refixia dėl kai kurių reagentų gali sumažėti rezultatas (30–50 %), nors daugumos reagentų, kurių sudėtyje yra silicio dioksido, IX krešėjimo faktoriaus aktyvumo rodikliai gali padidėti labai stipriai (daugiau nei 400 %). Todėl nereikėtų naudoti reagentų, kurių sudėtyje yra silicio dioksido. Jeigu chromogeninio tyrimo arba kvalifikuoto vienos pakopos krešėjimo tyrimo negalima atlikti vietinėje laboratorijoje, rekomenduojama naudoti referencinę laboratoriją.

Dozavimas

Paskirtų IX faktoriaus vienetų skaičius išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie yra susiję su dabartiniu PSO IX faktoriaus vaistinių preparatų standartu. IX faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (lyginant su normaliu aktyvumu žmogaus plazmoje) arba tarptautiniais vienetais (lyginant su IX faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Profilaktika

40 TV/kg kūno svorio vieną kartą per savaitę.

Dozės bei dozavimo intervalų koregavimas gali būti pagrįstas pasiekus FIX aktyvumo lygį bei atsižvelgiant į individualias kraujavimo tendencijas. Mažiausia koncentracija pasiekta vartojant 40 TV/kg kartą per savaitę režimu yra apibendrinta 5.2 skyriuje.

Pamiršusiems pavartoti vaistinio preparato dozę pacientams, kuriems taikoma profilaktika, patariama suvartoti ją iškart apie tai prisiminus, o tada grįžti prie įprasto (vienos dozės per savaitę) grafiko. Negalima vartoti dvigubos dozės.

Gydymas pagal poreikį

Dozė ir pakaitinio gydymo trukmė priklauso nuo kraujavimo vietos ir sunkumo, dozavimo rekomendacijas kraujavimo epizodams gydyti žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Kraujavimo epizodų gydymas Refixia

Hemoragijos laipsnis	Rekomenduojama Refixia dozė (TV/kg)	Dozavimo rekomendacijos
Ankstyvoji hemartrozė, kraujavimas į raumenis arba iš burnos. Didesnio laipsnio hemartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma.	40	Rekomenduojama vienkartinė dozė.
Sunkios arba gyvybei pavojingos hemoragijos.	80	Galima skirti papildomas 40 TV/kg dozes.

Chirurginės operacijos

Dozės dydis ir dozavimo intervalai per chirurginę operaciją priklauso nuo procedūros ir vietinės praktikos. Bendrosios rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Gydymas Refixia atliekant chirurgines operacijas

Chirurginės procedūros tipas	Rekomenduojama dozė (TV/kg kūno svorio)	Dozavimo rekomendacijos
Mažos apimties operacija, įskaitant danties traukimą.	40	Jeigu reikia, galima skirti papildomas dozes.
Didžioji operacija.	80	Dozė prieš operaciją.
	40	Pirmą savaitę po chirurginės operacijos gali būti skiriamos dvi kartotinės 40 TV/kg dozės (kas 1–3 paras). Dėl ilgo Refixia pusinės eliminacijos periodo, pooperaciniu periodu dozavimą po pirmosios savaitės galima tęsti,

Chirurginės procedūros tipas	Rekomenduojama dozė (TV/kg kūno svorio)	Dozavimo rekomendacijos
		vaistinio preparato skiriant kartą per savaitę, kol kraujavimas bus sustabdytas ir pasiektas gijimas.

Vaikų populiacija

Vaikams rekomenduojamos tokios pačios dozės kaip suaugusiesiems (daugiau informacijos apie vaikus žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Refixia boliuso injekcija į veną suleidžiama per keletą minučių po miltelių injekciniam tirpalui ištirpinimo histidino tirpiklyje. Suleidimo greitis nustatomas pagal paciento komforto lygį, didžiausias injekcijos greitis – 4 ml/min.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Jeigu vaistinį preparatą leidžiasi pats pacientas ar jį prižiūrintis asmuo, jie turi būti išmokyti tai daryti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žinoma alerginė reakcija į žiurkėno baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Galimos alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į Refixia. Vaistiniame preparate yra žiurkėno baltymo pėdsakų. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo simptomų, pacientams reikėtų patarti nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją. Pacientai turėtų būti informuojami apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijų požymius, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, spaudimą krūtinėje, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją.

Šoko atveju turėtų būti taikomas standartinis medicininis šoko gydymas.

Inhibitoriai

Po pakartotinio gydymo žmogaus krešėjimo IX krešėjimo faktoriaus vaistiniais preparatais, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių), kurie turi būti matuojami Bethesda vienetais (BV), naudojant atitinkamą biologinį tyrimą.

Literatūroje yra aprašyta atvejų, įrodančių IX krešėjimo faktoriaus inhibitoriaus atsiradimo sąsajas su alerginėmis reakcijomis. Todėl visi pacientai, kuriems pasireiškia alerginės reakcijos, turi būti ištirti dėl inhibitoriaus buvimo. Reikia atkreipti dėmesį, kad pacientams, kuriems atsirado IX krešėjimo faktoriaus inhibitorių, toliau vartojant IX krešėjimo faktoriaus kyla didesnė anafilaksijos rizika.

Dėl alerginių reakcijų į IX krešėjimo faktoriaus vaistinius preparatus rizikos, gydančio gydytojo sprendimu, pirmus kartus skiriant IX krešėjimo faktoriaus reikia medikų priežiūros, kad būtų galima suteikti tinkamą medicinos pagalbą pasireiškus alerginėms reakcijoms.

Mažo titro inhibitorių nustatymą gali apsunkinti didelis FIX likučio kiekis, nes atliekant FIX Nijmegen modifikuotą Bethesda inhibitorių tyrimą galima sąveika. Todėl, siekiant nustatyti mažo titro inhibitorius, rekomenduojama atlikti pašildymo arba tinkamo praplovimo etapą.

Tromboembolija

Dėl trombozinių komplikacijų rizikos šiuo vaistiniu preparatu gydant pacientus, sergančius kepenų liga, pacientus, kuriems atlikta operacija, naujagimius ar pacientus, kuriems yra trombozės ar DIK rizika, būtina atitinkamais biologiniais testais kliniškai stebėti, ar neatsiranda ankstyvųjų trombozės ir sunaudojimo koagulopatijos požymių. Kiekvienu iš šių atvejų būtina įvertinti gydymo Refixia naudos ir šių komplikacijų rizikos santykį.

Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai

Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas FIX gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

Komplikacijos, susijusios su kateterio naudojimu

Jeigu reikia naudoti centrinės venos prieigos sistemą, turi būti įvertinta su šia sistema susijusių komplikacijų, įskaitant vietos infekcijas, bakteremiją ir kateterio vietos trombozę, rizika.

Vaikų populiacija

Pateikti įspėjimai ir atsargumo priemonės taikomi vaikams ir suaugusiesiems.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Jeigu gydymui reikia daugiau flakonų, būtina atsižvelgti į bendrą natrio kiekį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Žmogaus kraujo IX krešėjimo faktoriaus (rDNR) vaistinių preparatų sąveikos su kitais vaistiniais preparatais atvejų nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Gyvūnų reprodukcijos tyrimų su IX krešėjimo faktoriumi neatlikta. Kadangi hemofilijos B atsiradimo moterims atvejai yra reti, IX faktoriaus vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiu patirties nėra. Todėl nėštumo ir žindymo laikotarpiu IX krešėjimo faktorių turėtų būti vartojamas tik jei yra aiškių indikacijų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Refixia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio IX krešėjimo faktoriaus vaistinių preparatų retai buvo pastebėtas padidėjęs jautrumas arba alerginės reakcijos (įskaitant angioedemą, deginimą ir gėlimą infuzijos vietoje, šaltkrėtį, veido paraudimą, išplitusią dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, mieguistumą, pykinimą, neramumą, tachikardiją, spaudimą krūtinėje, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą) ir kai kuriais atvejais tai gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Kai kuriais atvejais šios reakcijos progresavo į sunkią anafilaksiją ir jos pasireiškė beveik kartu su IX krešėjimo faktoriaus inhibitorių atsiradimu (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie nefrozinį sindromą, pasireiškusį po mėginimo sužadinti imuninę toleranciją hemofilija B sergantiems pacientams, kuriems atsirado IX krešėjimo faktoriaus inhibitorių ir kuriems anksčiau yra pasireiškę alerginių reakcijų.

Labai retai buvo pastebėtas antikūnų atsiradimas prieš žiurkėnų baltymą su susijusiomis padidėjusio jautrumo reakcijomis.

Hemofilija B sergantiems pacientams organizme gali atsirasti IX krešėjimo faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Jei atsiranda šių inhibitorių, pati būseną gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama susisiekti su specializuotu hemofilijos centru.

Vartojant IX krešėjimo faktoriaus vaistinius preparatus kyla tromboembolinių reiškinių rizika, o jei vaistiniai preparatai mažiau išvalyti, rizika dar didesnė. Mažiau išvalytų IX krešėjimo faktoriaus vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su miokardo infarktu, diseminuota intravaskuline koaguliacija, venų tromboze ir plaučių embolija. Vartojant gerai išvalytus IX krešėjimo faktoriaus vaistinius preparatus, tokius kaip Refixia, toks nepageidaujamas poveikis pasireiškia retai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau lentelėje pateikiama informacija pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausios išraiškos lygį).

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Pasibaigusiuose klinikiniuose tyrimuose Refixia vartojo 115 anksčiau gydytų pacientų (AGP) ir 54 anksčiau negydytų pacientų (ANP), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia hemofilija, jie vaistinį preparatą vartojo iš viso 543 paciento metų.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis, nustatytas atliekant klinikinius tyrimus

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	IX faktoriaus slopinimas	Dažnas*
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas Anafilaksinė reakcija	Dažnas Dažnas*
Širdies sutrikimai	Greitas širdies plakimas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas** Išbėrimas	Dažnas Dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Karščio pojūtis Reakcijos injekcijos vietoje***	Dažnas Nedažnas Dažnas

*Dažnis paremtas ANP tyrimu (N = 54)

**Niežėjimas apima sąvokas niežėjimas ir ausies niežėjimas

***Injekcijos vietos reakcijos apima skausmą injekcijos vietoje, skausmą infuzijos vietoje, injekcijos vietos patinimą, eritemą ir išbėrimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

IX faktoriaus slopinimo ir anafilaksinių reakcijų AGP nepastebėta, todėl dažnis pagrįstas ANP tyrimu, kuriame dalyvavo 54 pacientų. Šiame tyrime IX faktoriaus slopinimas pasireiškė 4 iš 54 (8 %), o anafilaksinė reakcija pasireiškė 1 iš 54 (2 %), todėl šie reiškiniai buvo klasifikuojami kaip dažni. Anafilaksinė reakcija pasireiškė pacientui, kuriam taip pat išsivystė IX faktoriaus slopinimas.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas bus panašus į nustatytą suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus pranešta apie perdozavimo iki 169 TV/kg atvejus. Nepranešta jokių perdozavimo simptomų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistiniai preparatai, IX kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD04.

Veikimo mechanizmas

Refixia yra išgrynintas rekombinantinis žmogaus IX krešėjimo faktorius (rFIX) su 40 kDa polietilenglikoliu (PEG), prisijungusiu prie baltymo. Refixia vidutinė molekulinė masė yra maždaug 98 kDa, o vien baltymo dalies molekulinė masė yra 56 kDa. Aktyvinus Refixia, aktyvintas baltymas su 40 kDa polietilenglikolio dalimi atskykla ir lieka natūrali IX krešėjimo faktoriaus molekulė.

IX krešėjimo faktorius yra vienos grandinės glikoproteinas. Tai nuo vitamino K priklausantis krešėjimo faktorius, kuris sintetinamas kepenyse. IX krešėjimo faktorių aktyvina XIa krešėjimo faktoriaus ir VII krešėjimo faktoriaus / audinio kompleksas. Aktyvintas IX krešėjimo faktorius kartu su aktyvintu VIII faktoriumi suaktyvina X krešėjimo faktorių. Aktyvintas X krešėjimo faktorius protrombiną paverčia trombinu. Tada trombinas fibrinogeną verčia fibrinu ir susiformuoja kraujo krešulys. Hemofilija B yra su lytimi susijęs paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas dėl sumažėjusios IX krešėjimo faktoriaus koncentracijos kraujyje, sukeliantis tiek savaiminį, tiek dėl sužeidimų ar chirurginių intervencijų prasidedantį gausų kraujavimą į sąnarių ertmes, raumenis ar vidaus organus.

Pakaitinis gydymas padidina IX krešėjimo faktoriaus aktyvumą plazmoje ir laikinai pakoreguoja krešėjimo faktoriaus trūkumą bei polinkį kraujuoti.

Klinikinis veiksmingumas

Vykdamas klinikinių tyrimų programą atliktas vienas 1 fazės ir penki 3 fazės daugiacentriai nekontroliuojami tyrimai. Visi pacientai sirgo sunkia (IX faktoriaus lygis $< 1 \%$) arba vidutinio sunkumo (IX faktoriaus lygis $\leq 2 \%$) hemofilija B.

Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad kraujavimų dažnis per metus (KDM) nėra lygintinas tarp skirtingų faktorių koncentratų ir tarp skirtingų klinikinių tyrimų.

Profilaktika

Profilaktinė 40 TV/kg dozė buvo skiriama vieną kartą per savaitę šimtui vienam anksčiau gydytam ir negydytam visų amžiaus grupių pacientui, iš jų 40 (40 %) pacientų kraujavimo epizodų nepasireiškė (žr. toliau pateiktą informaciją).

Pagrindinis tyrimas

Pagrindiniame tyrime dalyvavo 74 anksčiau gydyti pacientai (AGP) paaugliai (nuo 13 iki 17 metų) ir suaugusieji (nuo 18 iki 65 metų). Tyrime sudaryta viena atvira maždaug 28 savaitių trukmės gydymo pagal poreikį grupė ir dvi profilaktinio gydymo grupės, viengubai aklai, atsitiktinės atrankos būdu skiriant 10 TV/kg arba 40 TV/kg dozę vieną kartą per savaitę maždaug 52 savaites. Palyginus 10 TV/kg ir 40 TV/kg gydymo režimus nustatyta, kad metinis kraujavimų dažnis 40 TV/kg grupėje buvo 49 % mažesnis nei kraujavimų dažnis 10 TV/kg grupėje (95 % PI: 5 %; 73 %) ($p < 0,05$).

Bendro KDM mediana (IQR) tarp pacientų (13–65 metų), kurie buvo gydomi profilaktine 40 TV/kg dozė vieną kartą per savaitę, buvo 1,04 (0,00; 4,01), trauminių KDM – 0,00 (0,00; 2,05), kraujavimų į sąnario ertmę KDM – 0,97 (0,00; 2,07), savaiminių KDM – 0,00 (0,00; 0,99).

Atliekant šį pagrindinį tyrimą, kuriame dalyvavo paaugliai ir suaugusieji, 70 kraujavimo epizodų pasireiškė 16 iš 29 pacientų, profilaktikos grupėje vartojusių 40 TV/kg dozę. Bendras sėkmingo kraujavimų gydymo dažnis buvo 97,1 % (67 iš 69 vertintų kraujavimo atvejų). 69 iš 70 (98,6 %) kraujavimo epizodų gydymui pakako vienos injekcijos. Lengvo ar vidutinio sunkumo kraujavimo atveju buvo skiriama 40 TV/kg Refixia dozė.

Iš 29 gydytų suaugusiųjų ir paauglių 13 pacientų 20 tikslinių sąnarių buvo gydomi vienus metus, skiriant kas savaitę 40 TV/kg profilaktinę dozę. Aštuoniolika iš 20 sąnarių (90 %) tyrimo pabaigoje nebebuvo laikomi tiksliniais sąnariais.

Gydymas pagal poreikį

Per pagrindinį tyrimą neatsitiktinės atrankos būdu sudarytoje grupėje 15 pacientų pagal poreikį buvo skiriama 40 TV/kg dozė esant lengvam ar vidutinio sunkumo kraujavimui ir 80 TV/kg dozė esant sunkiam kraujavimui. Bendras sėkmingo kraujavimų gydymo dažnis (apibrėžiamas kaip puikus arba geras) buvo 95 %, 98 % kraujavimo atvejų buvo skiriama viena arba dvi injekcijos.

Vaikų populiacija

Anksčiau gydyti pacientai (AGP)

Refixia veiksmingumas ir saugumas kraujavimų profilaktikai ir gydymui buvo vertinamas atliekant atvirą, vienos grupės, nekontroliuojamą 3 fazės tyrimą. Pagrindinėje vaikų AGP tyrimo fazėje iš pradžių įtraukti į tyrimą 25 pacientai, nuo 0 iki 12 metų amžiaus, 52 savaites profilaktiškai vartojo Refixia 40 TV/kg kartą per savaitę. Pacientai buvo suskirstyti į dvi amžiaus grupes; informuoto asmens sutikimo pasirašymo metu 12 pacientų buvo nuo 0 iki 6 metų, o 13 pacientų – nuo 7 iki 12 metų. Dvidešimt du pacientai tęsė pratęsimo fazę, o iš jų 12 pacientų iki 8 metų turėjo įprastinį

profilaktinį gydymą. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai ≤ 12 metų pacientams, atskirti pagal pagrindinę ir pratęsimo fazę, yra apibendrinti 4 lentelėje pagal amžių atsitiktinės atrankos metu.

4 lentelė: Kraujavimų dažnis per metus (KDM) vaikų AGP tyrime - pagrindinė ir pratęsimo fazė

	Pagrindinė fazė		Pratęsimo fazė	
Paciento amžius	≤ 6 metai N = 12	7-12 metų N = 13	≤ 6 metai N = 11	7-12 metų N = 11
Vidutinis gydymo laikotarpis (metai)	1,05	1,27	7,71	6,85
Iš viso KDM				
Puasono skirstinio vidurkis (95 % PI)	0,87 (0,384; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Dėl ilgos tyrimo trukmės keli pacientai peržengė amžiaus grupes, o 10 pacientų, kurie iš pradžių buvo įtraukti kaip ≤ 6 metų, taip pat prisidėjo prie 7–12 metų amžiaus grupės. Iš 7-12 metų amžiaus grupės 10 pacientų buvo perkelti į 13-17 metų amžiaus grupę. Iš šios grupės 3 pacientai buvo toliau perkelti į ≥ 18 metų amžiaus grupę. Atsižvelgiant į šį faktinį amžių, pagrindinėje ir tęstinėje tyrimo fazėje bendroji mediana / Puasono skirstinio KDM buvo 0,55/1,02 (95 % PI: 0,68; 1,54) ≤ 6 metų pacientams ir 0,52/0,92 (95 % PI: 0,47; 1,78) 7–12 metų pacientams. Mediana / Puasono skirstinio KDM buvo 0,00/0,20 (95 % PI: 0,09; 0,47) ir 0,00/0,22 (95 % PI: 0,05; 0,92) spontaniško kraujavimo atveju, taip pat 0,53/0,82 (95 % PI: 1,25; 0,25) ir 0,33/0,64 (95 % PI: 0,31; 1,31) dėl trauminio kraujavimo atitinkamai ≤ 6 metų ir 7–12 metų pacientams. Gydymo sėkmė (apibrėžiama kaip puikus arba geras atsakas) nustatyta atitinkamai 88,6 % ir 92,0 % kraujavimo epizodų, pasireiškusių profilaktikos metu ≤ 6 metų ir 7–12 metų pacientams. Viso tyrimo metu nekraujavo keturi iš 25 pacientų (16 %). Profilaktikai vidutinis metinis suvartojimas buvo 2209,3 (SN: 79,3) TV/kg ir 2324,9 (SN: 83,5) TV/kg pacientams, kurių amžius ≤ 6 metai ir atitinkamai 7-12 metų pacientai. Dviem pacientams pradiniam etape buvo tikslinių sąnarių, kurie buvo laikomi išgydytais pagrindinės fazės metu. Naujų tikslinių sąnarių nė viename iš pacientų tyrimo metu neatsirado.

Anksčiau negydyti pacientai (ANP)

Refixia veiksmingumas ir saugumas kraujavimų profilaktikai ir gydymui buvo vertinamas atliekant atvirą, vienos grupės, daugiacentrį nekontroliuojamą 3 fazės tyrimą. Iš 54 tiriamųjų pacientų (< 6 metų amžiaus) 47 pacientai (87 %) baigė pagrindinę fazę, o 42 pacientai (77,8 %) – tęstinę fazę. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai, atskirti pagal pagrindinę ir išplėstinę fazę, yra apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė: Kraujavimų dažnis per metus (KDM) vaikų ANP tyrime - pagrindinė ir pratęsimo fazė

	Pagrindinė fazė N = 51	Pratęsimo fazė N = 46
Vidutinis gydymo laikotarpis (metai)	0,78	3,34
Iš viso KDM		
Puasono skirstinio vidurkis (95 % PI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

Bendra spontaninio, trauminio ir sąnarių kraujavimų epizodų KDM mediana buvo 0,00 pagrindinėje fazėje ir 0,20 tęstinėje fazėje. Pagrindinės ir tęstinės tyrimų fazėse medianos / Puasono skirstinio KDM buvo 0,33/0,71 (95 % PI: 0,41; 1,22) ANP esant profilaktikai. Puasono skirstinio spontaninio ir trauminio kraujavimo KDM per tiriamąjį laikotarpį buvo 0,13 (95 % PI: 0,05; 0,37) ir 0,56 (95 % PI: 0,32; 0,98) atitinkamai (abiejų KDM mediana buvo 0). 47,8 % ANP nepatyrė jokių kraujavimų reiškinių. Tyrimo metu nė viename iš vaikų neatsirado tikslinių sąnarių. Iš 200 kraujavimo atvejų 194

(97,0 %) buvo sėkmingai gydomi ir pasiekė puikų arba gerą rezultatą, ir 182 (91,0 %) buvo gydyti viena injekcija. Iš 194 sėkmingai gydytų kraujavimo atvejų 92,8 % sėkmingam gydymui prireikė tik vienos Refixia injekcijos.

Bendras hemostatinis veiksmingumas

Lengvi ir vidutinio sunkumo kraujavimo epizodai buvo gydomi skiriant 40 TV/kg Refixia dozes, o sunkūs epizodai – 80 TV/kg dozę, kaip sunkus įvertintas vienas epizodas. Bendrą hemostatinio veiksmingumo vertinimą atliko pacientai arba juos prižiūrintys asmenys (skiriant gydymą namų sąlygomis) arba tyrėjas tyrimo centre (kai buvo skiriamas gydymas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui), naudojant 4 balų skalę (puikus, geras, vidutinis ir nepakankamas). Bendras sėkmingo kraujavimų gydymo dažnis anksčiau gydytų pacientų (apibūdinamas kaip puikus arba geras) buvo 91,6 % (645 iš 704). Iš 704 gydytų pacientų, kraujavimas stebėtas 85 iš 105 pacientų (80,9 %), 608 (86,4 %) kraujavimo atveju pakako 1 Refixia injekcijos, o 72 (10,2 %) atvejų reikėjo 2 injekcijų.

Sėkmingo gydymo dažnis ir kraujavimo epizodų gydymui reikalinga dozė nepriklausė nuo kraujavimo vietos. Sėkmingo kraujavimo epizodų gydymo dažnis taip pat nepriklausė nuo to, ar kraujavimas buvo trauminės, ar savaiminės kilmės.

Chirurginės operacijos

Vienas iš penkių tyrimų buvo skirtas specialiai chirurginėms operacijoms, per šiuos tyrimus atlikta 20 didžiųjų ir 105 mažosios chirurginės procedūros. Refixia hemostatinis veiksmingumas atliekant chirurginę operaciją patvirtintas 100 % sėkmingo gydymo dažniu per klinikinį tyrimą atlikus 20 didžiųjų chirurginių operacijų. Visos vertintos mažosios chirurginės intervencijos atliktos sėkmingai.

Per specialiai chirurginėms operacijoms skirtą tyrimą į veiksmingumo analizę įtraukta 13 didžiųjų chirurginių procedūrų, kurios buvo atliktos 13 anksčiau gydytų suaugusių pacientų ir paauglių. Atliktos 9 ortopedinės, 1 virškinimo trakto ir 3 burnos ertmės chirurginės intervencijos. Pacientams skirta 1 80 TV/kg dozės injekcija prieš operaciją operacijos dieną ir 40 TV/kg dozės injekcijos po operacijos. Prieš operaciją skiriama 80 TV/kg Refixia dozė buvo veiksminga ir pacientams nereikėjo skirti papildomos dozės per operaciją. Pooperaciniu laikotarpiu nuo 1 iki 6 paros ir nuo 7 iki 13 paros papildomai skiriamų 40 TV/kg dozių vidurkis buvo atitinkamai 2,0 ir 1,5 dozės. Vidutinis bendras suvartotos Refixia kiekis per operaciją ir po jos buvo 241 TV/kg (ribos: nuo 81 iki 460 TV/kg).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Refixia pasižymi prailgintu pusinės eliminacijos periodu, palyginti su nemodifikuotu IX krešėjimo faktoriumi. Visi Refixia farmakokinetikos tyrimai atlikti su anksčiau gydytais hemofilija B sergančiais pacientais (IX krešėjimo faktorius ≤ 2 %). Plazmos mėginių analizė buvo atlikta naudojant vieno etapo krešėjimo tyrimą.

Paauglių ir suaugusiųjų vidutiniai farmakokinetikos parametrai pateikiami 6 lentelėje

6 lentelė. Refixia (40 TV/kg) vidutiniai farmakokinetikos parametrai, vaistinio preparato skiriant paaugliams ir suaugusiesiems AGP (geometrinis vidurkis (VK))

FK parametras	13–17 metų N = 3	≥18 metų N = 6
Pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) (valandomis)	103 (14)	115 (10)
Laipsniškas atsistatymas (IR) (TV/ml kiekvienam TV/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)

FK parametras	13–17 metų N = 3	≥18 metų N = 6
Plotas po kreive (angl. <i>Area under the curve</i> , AUC) _{0-168 val.} (TV*val./ml)	91 (22)	93 (15)
Klirensas (CL) (ml/val./kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Vidutinis gyvavimo laikas (angl. <i>Mean residence time</i> , MRT) (valandomis)	144 (15)	158 (10)
Pasiskirstymo tūris (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
IX krešėjimo faktoriaus aktyvumas 168 val. po dozės (TV/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klirensas = klirensas pagal kūno svorį; Laipsniškas atsistatymas = laipsniškas atsistatymas 30 min. po dozės suleidimo, Pasiskirstymo tūris = vidutinis pasiskirstymo tūris pagal kūno svorį. VK = variacijos koeficientas.

Atliekant visų pacientų vidutinės farmakokinetikos vertinimą, IX krešėjimo faktoriaus aktyvumas praėjus 168 valandoms po vieną kartą per savaitę skiriamos 40 TV/kg dozės suleidimo viršijo 0,24 TV/ml.

Vienartinės Refixia dozės farmakokinetikos parametrai pagal amžiaus grupes išvardyti 7 lentelėje.

7 lentelė Vienartinės Refixia dozės (40 TV/kg) farmakokinetikos parametrai AGP pagal amžiaus grupes (geometrinis vidurkis (VK))

FK parametras	0–6 metai N = 12	7–12 metų N = 13	13–17 metų N = 3	≥18 metų N = 6
Pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) (valandomis)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Laipsniškas atsistatymas (IR) (TV/ml kiekvienam TV/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Plotas po kreive (AUC) _{inf} (TV*val./ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klirensas CL (ml/val./kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Vidutinis gyvavimo laikas (angl. <i>Mean residence time</i> , MRT) (valandomis)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

FK parametras	0–6 metai N = 12	7–12 metų N = 13	13–17 metų N = 3	≥18 metų N = 6
Pasiskirstymo tūris (Vss) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
IX krešėjimo faktoriaus aktyvumas 168 val. po dozės (TV/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klirensas = klirensas pagal kūno svorį; Laipsniškas atsistatymas = laipsniškas atsistatymas 30 min. po dozės suleidimo, Pasiskirstymo tūris = vidutinis pasiskirstymo tūris pagal kūno svorį. VK = variacijos koeficientas.

Kaip ir buvo tikėtasi, vaikų ir paauglių nuo kūno svorio priklausomas klirensas buvo didesnis nei suaugusiųjų. Klinikinių tyrimų metu skiriant vaikams ir paaugliams dozės koreguoti nereikia.

Vidutinė mažiausia koncentracija ramybės būsenoje nurodyta 8 lentelėje; remiantis matavimais prieš dozės suleidimą kas 8 savaites ramybės būsenoje, visiems pacientams skiriant 40 TV/kg dozę vieną kartą per savaitę.

8 lentelė. Vidutinė mažiausia Refixia koncentracija* (40 TV/kg) ramybės būsenoje

	0–6 metai (AGP) N = 12	7–12 metų (AGP)N = 13	13–17 metų (AGP)N = 9	18–65 metai (AGP) N = 20	0–5 metai (ANP) N = 51
Apskaičiuota vidutinė mažiausia IX krešėjimo faktoriaus koncentracija TV/ml (95 % PI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Mažiausia IX krešėjimo faktoriaus koncentracija = IX krešėjimo faktoriaus aktyvumas, išmatuotas prieš kitos kas savaitę skiriamos dozės suleidimą (nuo 5 iki 10 parų po dozės suleidimo) ramybės būsenoje.

Farmakokinetikos tyrime dalyvavo 16 paauglių ir suaugusių pacientų, 6 iš jų kūno masė buvo normali (KMI 18,5–24,9 kg/m²), o 10 turėjo antsvorį (KMI 25–29,9 kg/m²). Nepastebėta jokių farmakokinetikos skirtumų tarp normalios kūno masės ir antsvorį turinčių pacientų.

Vaikų AGP ir ANP tyrimo metu IX faktoriaus vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo lengvos hemofilijos ribose (t. y. 0,05–0,4 TV/ml), nepriklausomai nuo amžiaus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neurotoksiškumo tyrimas jaunikliams buvo atliktas siekiant įvertinti galimą Refixia neurotoksiškumą, kai į veną buvo leidžiama 120-1 200 TV/kg/du kartus per savaitę nesubrendusių žiurkių patinams nuo 3 iki 13 savaičių amžiaus (tai atitinka 2-16 metų amžių žmonėms), po to sekė 13 savaičių laikotarpis be gydymo. Dozės buvo 6–60 kartų didesnės už savaitinę klinikinę 40 TV/kg dozę. PEG buvo aptiktas imunohistocheminiu būdu dažant gyslainės rezginį, hipofizę, aplinkinių skilvelių organus ir kaukolės motorinius neuronus. Refixia dozavimas jaunoms žiurkėms nesukėlė jokio funkcinio ar patologinio poveikio, išmatuoto neuroelgesio / neurokognityviniais testais, įskaitant motorinį aktyvumą, jutimo funkciją, mokymąsi ir atmintį, taip pat augimą, lytinį brendimą ir vaisingumą.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su beždžionėmis lengvo ir laikino tremoro atvejai buvo pastebėti 3 valandos po dozės ir praėjo per 1 valandą. Šis tremoras buvo pastebėtas, skiriant labai dideles Refixia dozes (3 750 TV/kg), t. y. daugiau kaip 90 kartų didesnes dozes nei rekomenduojama klinikinė dozė (40 TV/kg) žmonėms. Tremorą sukeliantis mechanizmas nenustatytas. Atliekant klinikinius tyrimus tremoro atvejų nepasitaikė.

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su žiurkėmis ir beždžionėmis, 40 kDa polietilenglikolis (PEG) buvo nustatytas imunohistocheminiu epitelio ląstelių dažymo būdu smegenų gyslainės rezginyje. Ši išvada nėra susijusi su audinių pažeidimu arba nenormaliais klinikiniais požymiais.

Atliekant pasiskirstymo ir ekskrecijos tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, buvo pastebėta, kad Refixia 40 kDa polietilenglikolio (PEG) dalis yra plačiai paskirstoma ir pašalinama iš organų bei išskiriama su plazma šlapime (42-56 %) bei išmatomis (28-50 %). Remiantis sumodeliuotais duomenimis, naudojant pusinės eliminacijos periodą (15-49 dienos) nustatytą pasiskirstymo audiniuose tyrimuose su žiurkėmis, 40 kDa polietilenglikolio (PEG) dalis pasieks vidutinę pusiausvyrinę koncentraciją žmogaus audiniuose per 1-4,5 gydymo metus.

PEG ekspozicijos santykis gyslainės rezginyje, išmatuotas gyvūnams esant nepastebėto neigiamo poveikio ribinei vertei (NOAEL), palyginti su numatomu klinikiu PEG poveikiu, svyravo nuo 5 kartų žiurkių jauniklių neurotoksiškumo tyrime iki 6 kartų per 26 savaites, kartotinės dozės toksiškumo tyrime su suaugusiomis žiurkėmis.

Ilgalaikių galimo Refixia kancerogeniškumo ar genotoksiškumo, toksinio poveikio vaisingumui, vystymuisi ir reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Natrio chloridas
Histidinas
Sacharozė (E 473)
Polisorbatas 80 (E 433)
Manitolis (E 421)
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti) (E 524)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) (E 507)

Tirpiklis

Histidinas
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti) (E 524)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) (E 507)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar kitais tirpikliais, išskyrus kartu tiekiamą histidino tirpiklį, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto

30 mėnesių. Tinkamumo laikotarpiu vaistinį preparatą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 1-erius metus. Palaikius vaistinį preparatą kambario temperatūroje, dėti atgal į šaldytuvą negalima. Užsirašykite ant išorinės dėžutės datą, kada pradėjote vaistinį preparatą laikyti kambario temperatūroje.

Ištirpinus

Paruošto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas, laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) ar 4 valandas laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje), apsaugotoje nuo šviesos vietoje.

Mikrobiologiniu požiūriu ištirpintą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis tuo pat nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Paprastai jo negalima laikyti ilgiau kaip 4 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje) arba 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus tuos atvejus, kai tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Paruoštą vartoti vaistinį preparatą reikia laikyti flakone.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kaip laikyti vaistinį preparatą kambario temperatūroje ir paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 1 (I tipo) stiklinis flakonas su milteliais ir chlorobutilo gumos kamščiu;
- 1 sterilus flakono adapteris tirpalui ruošti;
- 1 užpildytas švirkštas su 4 ml tirpiklio su atbulinės eigos (polipropileno) blokatoriumi, guminiu (bromobutilo) stūmokliu ir antgalio dangteliu su (bromobutilo) kamščiu;
- 1 (polipropileno) stūmoklio strypelis.

Pakuotėje yra 1 vnt.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Refixia turi būti leidžiama į veną, miltelius ištirpinus švirkšte esančiu tirpikliu. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas skystis be matomų dalelių. Prieš vartojimą apžiūrėkite paruoštą vaistinį preparatą, ar tirpale nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Nevartokite tirpalo, kuris yra drumstas arba kuriame yra nuosėdų. Paruoštą vartoti vaistinį preparatą reikia laikyti flakone.

Vaistinio preparato paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Leidimo greitis nustatomas pagal paciento komforto lygį, didžiausias injekcijos greitis - 4 ml/min.

Jums taip pat reikės infuzijos rinkinio (vamzdelio ir peteliškės tipo adatos), sterilių alkoholiu suvilgytų tamponų, marlės tamponų ir pleistų. Šios priemonės į Refixia pakuotę neįeina.

Visada laikykitės aseptikos reikalavimų.

Atliekų tvarkymas

Suleidus vaistinio preparato, saugiai išmeskite švirkštą su infuziniu rinkiniu ir flakoną su flakono adapteriu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK 2880 Bagsværd
Danija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003
EU/1/17/1193/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. birželio 2 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. vasario 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Novo Nordisk A/S
Brennum Park 25K
DK-3400 Hillerød
Danija

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant ištirti galimą PEG kaupimosi poveikį smegenų gyslainės rezginyje ir kituose audiniuose / organuose, registruotojas turi atlikti ir pateikti neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo rezultatus, gautus iš sergančiųjų hemofilija registro pagal suderintą protokolą.	Tyrimo rezultatų pateikimas: 2028 m. II ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refixia 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum
(rekombinantinis IX krešėjimo faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Milteliai: 500 TV nonakogo beta pegolo (ištirpinus maždaug 125 TV/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai:

natrio chloridas, histidinas, sacharozė, polisorbatas 80, manitolis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

Tirpiklis: histidinas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Pakuotėje yra: 1 flakonas su milteliais, 4 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, 1 stūmoklio strypelis ir 1 flakono adapteris

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 1-erius metus. Palaikius kambario temperatūroje, pakartotinai dėti į šaldytuvą negalima.

Išėmimo iš šaldytuvo data: _____

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1193/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Refixia 500 TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Refixia 500 TV milteliai injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV

6. KITA

Novo Nordisk A/S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refixia 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum
(rekombinantinis IX krešėjimo faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Milteliai: 1000 TV nonakogo beta pegolo (ištirpinus maždaug 250 TV/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai:

natrio chloridas, histidinas, sacharozė, polisorbato 80, manitolis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

Tirpiklis: histidinas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Pakuotėje yra: 1 flakonas su milteliais, 4 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, 1 stūmoklio strypelis ir 1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 1-erius metus. Palaikius kambario temperatūroje, pakartotinai dėti į šaldytuvą negalima.

Išėmino iš šaldytuvo data: _____

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1193/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Refixia 1000 TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Refixia 1000 TV milteliai injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 TV

6. KITA

Novo Nordisk A/S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refixia 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum
(rekombinantinis IX krešėjimo faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Milteliai: 2000 TV nonakogo beta pegolo (ištirpinus maždaug 500 TV/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai:

natrio chloridas, histidinas, sacharozė, polisorbato 80, manitolis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis,

Tirpiklis: histidinas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Pakuotėje yra: 1 flakonas su milteliais, 4 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, 1 stūmoklio strypelis ir 1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŲS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 1-erius metus. Palaikius kambario temperatūroje, pakartotinai dėti į šaldytuvą negalima.

Išėmino iš šaldytuvo data: _____

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1193/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Refixia 2000 TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Refixia 2000 TV milteliai injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2000 TV

6. KITA

Novo Nordisk A/S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refixia 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum
(rekombinantinis IX krešėjimo faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Milteliai: 3000 TV nonakogo beta pegolo (ištirpinus maždaug 750 TV/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: natrio chloridas, histidinas, sacharozė, polisorbatas 80, manitolis, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis,

Tirpiklis: histidinas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Pakuotėje yra: 1 flakonas su milteliais, 4 ml tirpiklio užpildytame švirkšte, 1 stūmoklio strypelis ir 1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŲS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 1-erius metus. Palaikius kambario temperatūroje, pakartotinai dėti į šaldytuvą negalima.

Išėmino iš šaldytuvo data: _____

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1193/XXX

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Refixia 3000 TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Refixia 3000 TV milteliai injekciniam tirpalui

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3000 TV

6. KITA

Novo Nordisk A/S

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildytas švirkštas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Tirpiklis, skirtas Refixia

Histidino tirpalas

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 ml

6. KITA

Novo Nordisk A/S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Refixia 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Refixia 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
nonakogas beta pegolas (*nonacogum beta pegolum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Refixia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Refixia
3. Kaip vartoti Refixia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Refixia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Refixia ir kam jis vartojamas

Kas yra Refixia

Refixia sudėtyje yra veikliosios medžiagos nonakogo beta pegolo. Tai yra ilgo veikimo IX faktoriaus variantas. IX krešėjimo faktorius – tai natūralus kraujyje esantis baltymas, kuris padeda sustabdyti kraujavimą.

Kam vartojamas Refixia

Refixia vartojamas hemofilija B (įgimtu IX krešėjimo faktoriaus trūkumu) sergančių visų amžiaus grupių pacientų kraujavimui gydyti ir kraujavimo profilaktikai.

Hemofilija B sergantys pacientai neturi IX krešėjimo faktoriaus arba jis tinkamai neveikia. Refixia pakeičia šį ydingą arba trūkstantį IX krešėjimo faktorių ir padeda kraujui formuoti krešulius kraujavimo vietoje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Refixia

Refixia vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate alergiški žiurkėnų baltymams.

Jei nesate tikri, ar Jums tinka kuris nors iš pirmiau nurodytų atvejų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Svarbu užrašyti vartojamo Refixia serijos numerį. Tad kiekvieną kartą gavę naują Refixia pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kurie nurodyti ant pakuotės po "Lot") ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Alerginės reakcijos ir inhibitorių atsiradimas

Yra maža tikimybė, kad Refixia Jums gali sukelti ūmią ir sunkią alerginę reakciją (pvz., anafilaksinę reakciją). Jeigu atsiranda tokių alerginės reakcijos požymių, kaip išbėrimas, dilgėlinė, rauplės, didelių odos plotų niežulys, lūpų, liežuvio, veido ar rankų paraudimas ir (arba) tinimas, pasunkėjęs rijimas ar kvėpavimas, dusulys, švokštimas, spaudimas krūtinėje, išbalusi ir šalta oda, pagreitėjęs širdies plakimas ir (arba) galvos svaigimas, nedelsdami nutraukite vaisto leidimą ir kreipkitės į gydytoją ar greitosios medicinos pagalbos tarnybą.

Gydytojas gali nedelsiant paskirti tinkamą šių reakcijų gydymą. Gydytojas taip pat gali atlikti kraujo tyrimą, siekdamas nustatyti, ar Jūsų organizme neatsirado IX krešėjimo faktoriaus inhibitorių (neutralizuojančių antikūnų) prieš vaistą, nes inhibitorių gali atsirasti kartu su alerginėmis reakcijomis. Jeigu atsiranda tokių inhibitorių, ateityje gydant IX krešėjimo faktoriumi, Jums gali būti didesnė ūmių ir sunkių alerginių reakcijų (pvz., anafilaksinių reakcijų) rizika.

Dėl alerginių reakcijų į IX krešėjimo faktoriaus vaistus rizikos gydymas Refixia turi būti pradėtas tik medicinos įstaigoje arba prižiūrint sveikatos priežiūros specialistams, kur galima suteikti reikiamą medicininę pagalbą alerginių reakcijų atvejais.

Nedelsiant pasitarkite su gydytoju, jeigu nepavyksta sustabdyti kraujavimo, kaip tikėtasi, arba norint sustabdyti kraujavimą Jums reikia daug didesnės Refixia dozės. Gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad patikrintų ar neatsirado Refixia inhibitorių (neutralizuojančių antikūnų). Inhibitorių atsiradimo rizika yra didžiausia žmonėms, kurie anksčiau nevartojo IX krešėjimo faktoriaus vaistų, paprastai tai yra maži vaikai.

Kraujo krešuliai

Gydant Refixia padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika, todėl pasakykite gydytojui, jeigu:

- neseniai atlikta chirurginė operacija;
- sergate kita sunkia liga, pvz., kepenų, širdies ligomis ar vėžiu;
- yra širdies ligų rizikos faktorių, pvz., padidėjęs kraujo spaudimas, antsvoris arba rūkymas.

Sutrikusi inkstų veikla (nefrozinis sindromas)

Hemofilija B sergantiems pacientams, vartojantiems dideles IX krešėjimo faktoriaus dozes, kuriems atsiranda IX krešėjimo faktoriaus inhibitorių ir kuriems yra anksčiau pasireiškę alerginių reakcijų, retais atvejais padidėja specifinio inkstų sutrikimo, vadinamo „nefroziniu sindromu“, atsiradimo rizika.

Su kateteriu susijusios problemos

Jeigu Jums įvestas centrinės venos prieigos prietaisas (CVPP), kateterio įvedimo vietoje gali prasidėti infekcija arba susidaryti kraujo krešulys.

Kiti vaistai ir Refixia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Refixia pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Refixia neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Refixia sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Jeigu gydymui reikia daugiau flakonų, būtina atsižvelgti į bendrą natrio kiekį.

3. Kaip vartoti Refixia

Gydymą Refixia turi pradėti gydytojas, turintis hemofilija B sergančių pacientų priežiūros patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip vartoti Refixia, kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas apskaičiuos Jums teisingą dozę. Ji priklauso nuo Jūsų svorio ir koku tikslu vaistas vartojamas.

Kraujavimo prevencija

Įprasta Refixia dozė yra 40 tarptautinių vienetų (TV) vienam kūno svorio kilogramui. Ji skiriama viena injekcija vieną kartą per savaitę. Jūsų gydytojas gali parinkti kitą dozę ar pakeisti vartojimo dažnį priklausomai nuo Jūsų poreikio.

Kraujavimo gydymas

Įprasta Refixia dozė yra 40 tarptautinių vienetų (TV) vienam kūno svorio kilogramui. Atsižvelgiant į kraujavimo vietą ir sunkumą, gali reikėti didesnės dozės (80 TV vienam kg) arba papildomų injekcijų. Aptarkite su gydytoju, kokios dozės ir kiek injekcijų Jums reikia.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Refixia galima vartoti bet kurio amžiaus vaikams ir paaugliams. Vaikams ir paaugliams dozės apskaičiuojamos pagal kūno svorį ir yra tokios pačios kaip suaugusiesiems.

Kaip Refixia vartojamas

Refixia tiekiamas miltelių ir tirpiklio, iš kurių paruošiamas tirpalas (ištirpinant), pavidalu ir leidžiamas į veną. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Refixia vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Refixia dozę?

Pavartoję per didelę Refixia dozę tuojau pat kreipkitės į gydytoją.

Jeigu norėdami sustabdyti kraujavimą Jums reikia vartoti daug didesnę Refixia dozę, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Daugiau informacijos žr. 2 skyriuje „Alerginės reakcijos ir inhibitorių atsiradimas“.

Pamiršus pavartoti Refixia

Pamiršę pavartoti dozę, susileiskite praleistą dozę iškart, kai tik prisiminsite. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Refixia

Jeigu nustojote vartoti Refixia, nesate apsaugoti nuo kraujavimo arba dabartinis kraujavimas gali nesiliauti. Nenustokite vartoti Refixia nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimos alerginės reakcijos į šį vaistą.

Pasireiškus ūmioms ir sunkioms alerginėms reakcijoms (pvz., anafilaksinėms reakcijoms), injekcija turi būti tuoj pat nutraukta. Privalote nedelsdami kreiptis į gydytoją arba greitosios medicinos pagalbos

tarnybą, jeigu Jums atsiranda kuris nors iš ankstyvųjų sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos) simptomų:

- sunku nuryti arba kvėpuoti;
- dusulys arba švokštimas;
- spaudimas krūtinėje;
- lūpų, liežuvio, veido arba rankų paraudimas ir (arba) patinimas;
- išbėrimas, dilgėlinė, rauplės ar niežėjimas;
- išblyškusi ir šalta oda, greitas širdies plakimas ir (arba) galvos svaigimas (žemas kraujospūdis).

Vaikams, anksčiau negydytiems IX faktoriaus vaistais, dažnai (rečiau kaip 1 iš 10 pacientų) gali susidaryti inhibitorių (žr. 2 skyrių). Tokiu atveju vaistas gali neveikti tinkamai ir Jūsų vaikas gali nepaliaujamai kraujuoti. Tokiu atveju nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Refixia pasireiškė toks šalutinis poveikis:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas). Jos gali pasunkėti ir gali būti pavojingos gyvybei (anafilaksinės reakcijos)
- niežėjimas
- odos reakcijos injekcijos vietoje
- šleikštulio pojūtis (pykinimas)
- nuovargis
- išbėrimas
- vaikams, anksčiau negydytiems IX faktoriaus vaistais: neutralizuojantys antikūnai (inhibitoriai), anafilaksinės reakcijos.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- širdies plakimas
- karščio pylimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Refixia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono bei užpildyto švirkšto etikečių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Refixia galima laikyti išėmus iš šaldytuvo ne ilgiau kaip 1-erius metus, kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje). Ant vaisto dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte Refixia iš šaldytuvo ir pradėjote laikyti kambario temperatūroje. Ši naujas tinkamumo laikas niekada negali būti vėlesnis nei pradinis tinkamumo laikas, nurodytas ant išorinės pakuotės. Jei vaistas nebuvo suvartotas iki naujo tinkamumo laiko pabaigos, jį reikia išmesti. Palaikius vaistą kambario temperatūroje, vėl padėti į šaldytuvą negalima.

Paruoštą tirpalą reikia suleisti nedelsiant po jo paruošimo (po ištirpinimo). Jeigu negalite suvartoti tuojau pat, galima jį laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas arba kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 4 valandas.

Flakone yra baltos arba beveik baltos spalvos milteliai. Nenaudokite miltelių, jeigu jų spalva pasikeitusi.

Paruoštas tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Nevartokite paruošto tirpalo, jei pastebėjote kokių nors dalelių arba spalvos pokyčių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Refixia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nonakogas beta pegolas (pegiliuotas žmogaus IX krešėjimo faktorius (rDNR)). Kiekviename Refixia flakone nominaliai yra 500 TV, 1000 TV, 2000 TV arba 3000 TV nonakogo beta pegolo, praskiedus histidino tirpikliu tai atitinkamai atitinka maždaug 125 TV/ml, 250 TV/ml, 500 TV/ml arba 750 TV/ml viename mililitre.
- Pagalbinės medžiagos milteliuose: natrio chloridas, histidinas, sacharozė, polisorbato 80, manitolis, natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis. Jeigu laikotės natrio kiekį ribojančios dietos, žr. 2 skyrių „Refixia sudėtyje yra natrio,,.
- Pagalbinės medžiagos steriliame tirpiklyje: histidinas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis.

Refixia išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Refixia tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (500 TV, 1000 TV, 2000 TV arba 3000 TV miltelių flakonas ir 4 ml tirpikliu užpildytas švirkštas, stūmoklio strypelis ir flakono adapteris, po 1 pakuotėje).
- Milteliai yra baltos arba beveik baltos spalvos, o tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Refixia vartojimo instrukcija

Prieš vartodami Refixia, atidžiai perskaitykite šią instrukciją.

Refixia tiekiamas miltelių pavidalu. Prieš injekciją reikia paruošti tirpalą (ištirpinti), ištirpinant švirkšte esančiame tirpiklyje. Tirpiklis yra histidino tirpalas. Paruoštą tirpalą reikia suleisti į veną (injekcija į veną (i.v.)). Šioje pakuotėje esančios priemonės skirtos ištirpinti ir susileisti Refixia.

Jums taip pat reikės infuzijos rinkinio (vamzdelio ir peteliškės tipo adatos), sterilių alkoholiu suvilgytų tamponų, marlės tamponų ir pleistrų. Šios priemonės į Refixia pakuotę neįeina.

Nenaudokite šių priemonių, jeigu prieš tai gydytojas ar slaugytoja tinkamai neparodė kaip tai daryti.

Visada nusiplaukite rankas ir įsitikinkite, kad aplink Jus švaru.

Pasiruošiant ir suleidžiant vaisto į veną **visada laikykitės švaros ir sterilumo**. Dėl netinkamos vartojimo technikos bakterijos gali patekti į kraują ir sukelti infekciją.

Neatidarykite priemonių, kol nesate pasiruošęs (-usi) ja naudotis.

Nenaudokite priemonės, jeigu ji buvo nukritusi, ar yra pažeista. Tokiu atveju imkite naują priemonės pakuotę.

Nenaudokite priemonės, jeigu pasibaigė jos tinkamumo laikas. Tokiu atveju imkite naują pakuotę. Tinkamumo laikas nurodytas ant dėžutės bei ant flakono ir flakono adapterio ir užpildyto švirkšto po „EXP“.

Nenaudokite priemonės, jeigu įtariate, kad ji gali būti užteršta. Tokiu atveju imkite naują pakuotę.

Neišmeskite jokios detalės, kol paruoštas tirpalas nebus suleistas.

Priemonė skirta naudoti tik vienam asmeniui.

Turinys

Pakuotėje yra:

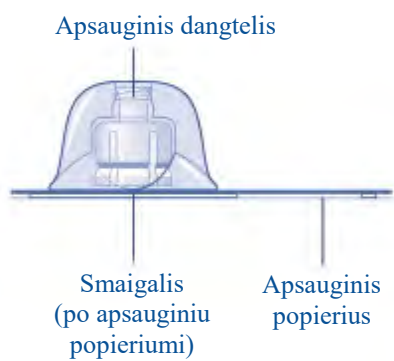
- 1 flakonas su Refixia milteliais;
- 1 flakono adapteris;
- 1 tirpikliu užpildytas švirkštas;
- 1 stūmoklio strypelis (įdėtas po švirkštu).

Apžvalga

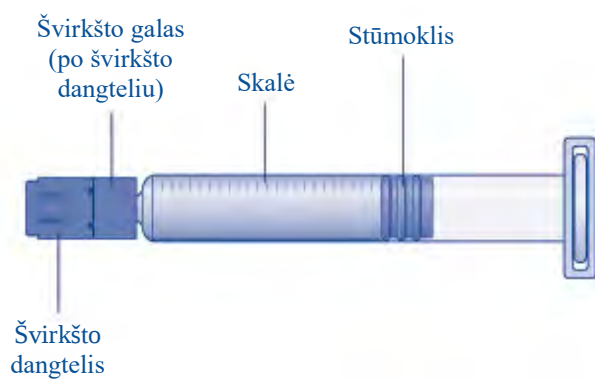
Flakonas su Refixia milteliais



Flakono adapteris



Tirpikliu užpildytas švirkštas

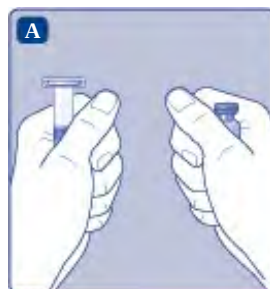


Stūmoklio strypelis



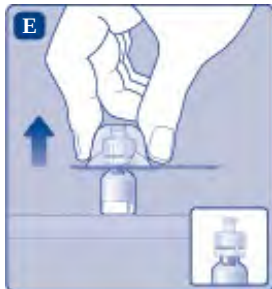
1. Paruoškite flakoną ir švirkštą

- Išsiimkite tiek Refixia pakuočių, kiek Jums reikia.
- Patikrinkite tinkamumo laiką.
- Patikrinkite ant pakuotės nurodytą pavadinimą, stiprumą ir spalvą, įsitikinkite, kad joje yra reikiamas vaistas.
- Nusiplaukite rankas ir jas gerai nusišluostykite švariu rankšluosčiu arba nudžiovinkite.
- Iš dėžutės išimkite flakoną, flakono adapterį ir užpildytą švirkštą. **Dėžutėje palikite nepaliestą stūmoklio strypelį.**
- **Sušildykite flakoną ir užpildytą švirkštą iki kambario temperatūros.** Tai padaryti galite laikydami juos rankose, kol jie taps tokie pat šilti kaip Jūsų rankos.
- **Nenaudokite kito būdo** flakonui ir užpildytam švirkštui **sušildyti.**



- **Nuimkite plastikinį dangtelį** nuo flakono. Jeigu plastikinis dangtelis atsilaisvinęs arba jo nėra, to flakono **nenaudokite.**
- **Nuvalykite guminį kamštį steriliu alkoholiu suvilgytu tamponu** ir kelias sekundes leiskite jam nudžiūti ore prieš naudojimą, siekiant apsaugoti nuo mikrobinio užteršimo.
- **Nuvalę guminį kamštį nelieskite jo pirštais, kadangi, taip gali patekti mikrobai.**



2. Pritvirtinkite flakono adapterį • Nuplėškite apsauginį popierių nuo flakono adapterio. Jeigu apsauginis popierius nesandariai užklijuotas arba įplyšęs, šio adapterio nenaudokite. Nenuimkite apsauginio dangtelio nuo flakono adapterio pirštais. Jeigu paliesite flakono adapterio smaigalį, ant jo gali patekti mikrobai.	
• Padėkite flakoną ant lygaus ir kieto paviršiaus. • Apverskite apsauginį dangtelį, ir užmaukite adapterį ant flakono. Kartą pritvirtinę adapterį ant flakono, jo nebenuimkite.	
• Lengvai paspauskite apsauginį dangtelį nykščiu ir rodomuoju pirštu, kaip parodyta. Nuimkite apsauginį dangtelį nuo flakono adapterio. Nuimdami apsauginį dangtelį nenuimkite flakono adapterio nuo flakono.	
3. Prijunkite stūmoklio strypelį prie švirkšto • Paimkite stūmoklio strypelį už plataus galo ir išimkite jį iš dėžutės. Nelieskite stūmoklio strypelio šonų arba sriegio. Jeigu paliesite stūmoklio strypelio šoną arba sriegį, ant pirštų esantys mikrobai gali užteršti vaistą. • Nedelsdami prijunkite stūmoklio strypelį prie švirkšto, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į stūmoklį užpildytame švirkšte, kol pajusite pasipriešinimą.	

• Nuimkite užpildyto švirkšto dangtelį nuo užpildyto švirkšto lenkdami jį, kol nulūš. • Nelieskite po dangteliu esančio švirkšto galiuko. Jeigu paliesite švirkšto galiuką, ant pirštų esantys mikrobai gali užteršti vaistą. Jeigu švirkšto dangtelis atsilaisvinęs arba jo nėra, to užpildyto švirkšto nenaudokite.	
• Tvirtai prisukite užpildytą švirkštą prie flakono adapterio, kol pajusite pasipriešinimą.	
4. Ištirpinkite miltelius tirpiklyje • Šiek tiek palenkite užpildytą švirkštą flakonu žemyn. • Paspauskite stūmoklio strypelį ir sušvirkškite visą tirpiklį į flakoną.	
• Laikykite stūmoklį nuspaustą ir atsargiai sukite flakoną, kol milteliai ištirps. Flakono negalima kratyti, nes tirpalas pradės putoti. • Patikrinkite paruoštą tirpalą. Jis turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelšvas ir be pastebimų dalelių. Jeigu pastebite dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nenaudokite. Vietoj to naudokite naują komplektą.	
Paruoštą Refixia rekomenduojama tuojau pat suvartoti. Taip yra todėl, kad likęs vaistas gali būti nesterilus ir sukelti infekcijas. Jeigu negalite paruošto Refixia tirpalo suvartoti tuojau pat, jį reikėtų suvartoti per 4 valandas, jeigu laikote kambario temperatūroje ($\leq 30^{\circ}\text{C}$), ar per 24 valandas, jeigu laikote $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Ištirpintą vaistą laikyti flakone. Neužšaldykite paruošto Refixia tirpalo ir nelaikykite jo švirkštuose. Saugokite paruoštą Refixia tirpalą nuo tiesioginės šviesos.	



Jeigu Jūsų dozė yra didesnė negu vienas flakonas, pakartokite žingsnius nuo **A** iki **J** su papildomais flakonais, adapteriais ir užpildytais švirkštais, kol pasieksite reikiamą dozę.

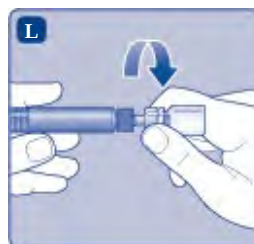
- **Laikykite stūmoklio strypelį nuspaustą iki galo.**
- **Apverskite švirkštą** flakonu aukštin.
- **Nebespauskite stūmoklio strypelio ir leiskite jam judėti atgal**, kol paruoštas tirpalas pripildys švirkštą.
- **Lėtai traukite stūmoklį žemyn** ir įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą.
- **Jeigu jums reikia tik dalies dozės, norėdamas (-a) sužinoti, kiek paruošto tirpalo įtraukėte, žiūrėkite į ant švirkšto esančią skalę, kaip nurodė gydytojas arba slaugytojas.**

Jeigu švirkšte yra oro, sušvirkškite orą atgal į flakoną.

- Laikydami flakoną apverstą, **švelniai spragtelėkite švirkštą**, kad oro burbuliukai pakiltų į viršų.
- **Lėtai stumkite stūmoklį**, kol oro burbuliukų nebeliks.



- **Atsukite flakono adapterį** su flakonu.
- **Nelieskite švirkšto galiuko.** Jeigu paliesite, ant pirštų esantys mikrobai gali užteršti vaistą.



5. Susileiskite paruoštą tirpalą

Refixia dabar yra paruoštas suleisti į veną.

- Susileiskite paruoštą tirpalą, kaip nurodė gydytojas arba slaugytojas.
- Leiskite lėtai 1–3 minutes.
- Nemašykite Refixia su jokiais kitomis intraveninėmis infuzijomis ar vaistais.

Refixia leidimas intraveniniu (i.v.) kateteriu per beadatinę jungtį

Atsargiai: užpildytas švirkštas yra pagamintas iš stiklo ir pritaikytas naudoti su standartinėmis luerio tipo jungtimis. Kai kurios beadatinės jungtys su vidiniu smaigaliu yra nepritaikytos naudoti su užpildytu švirkštu. Dėl šio nesuderinamumo vaistas gali būti nesuleistas ir / arba beadatinė jungtis gali būti sugadinta.

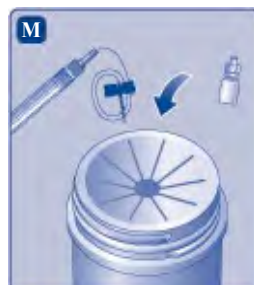
Leidžiant tirpalą centrinės venos prieigos prietaiso (CVPP), pavyzdžiui, centrinės venos kateterio arba poodinės angos, pagalba:

- Laikykitės švaros ir aseptikos reikalavimų. Kaip tinkamai naudoti jungtį ir CVPP žiūrėkite instrukcijoje bei pasikonsultuokite su gydytoju ar slaugytoju.
- Naudojant centrinės venos prieigos sistemą, steriliu 10 ml plastikiniu švirkštu gali reikėti ištraukti paruoštą tirpalą. Tai reikia atlikti iš karto po J veiksmo.
- Centrinės venos prieigos sistemai praplauti prieš arba po Refixia injekcijos naudokite natrio chlorido 9 mg/ml injekcinį tirpalą.

Atliekų tvarkymas

- **Po injekcijos saugiai išmeskite** visą nepanaudotą Refixia tirpalą, švirkštą su infuzijos rinkiniu, flakoną su flakono adapteriu ir kitas atliekas, kaip nurodė vaistininkas.

Neišmeskite jų su įprastomis buitinėmis atliekomis.



Neišardykite priemonių prieš išmesdami.

Priemonių negalima naudoti pakartotinai.