

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Refixia 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 1 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 2 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 3 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Refixia 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 500 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)*.
Pēc sagatavošanas 1 ml Refixia satur apmēram 125 SV bēta nonakoga pegola.

Refixia 1 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1 000 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)*.
Pēc sagatavošanas 1 ml Refixia satur apmēram 250 SV bēta nonakoga pegola.

Refixia 2 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 2 000 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)*.
Pēc sagatavošanas 1 ml Refixia satur apmēram 500 SV bēta nonakoga pegola.

Refixia 3 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 3 000 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)*.
Pēc sagatavošanas 1 ml Refixia satur apmēram 750 SV bēta nonakoga pegola.

*rekombinants cilvēka IX faktors, kas, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju, tiek iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās un ir kovalenti saistīts ar 40 kDa polietilēnglikolu (PEG).

Aktivitāte (SV) ir noteikta, izmantojot Eiropas Farmakopejas vienas fāzes asinsreces testu. Refixia īpatnējā aktivitāte ir aptuveni 144 SV/mg proteīna.

Refixia ir attīrīts rekombinants cilvēka IX faktors (rFIX), kura aktivācijas peptīdā pie specifiskiem ar N saistītiem glikāniem ir selektīvi piesaistīts 40 kDa polietilēnglikols (PEG). Refixia aktivējoties, aktivācijas peptīds kopā ar 40 kDa polietilēnglikola grupu tiek nošķelts un atbrīvojas dabīgā aktivētā IX faktora molekula. rFIX primārā aminoskābju secība preparātā Refixia atbilst cilvēka plazmas IX faktora Ala148 alēliskajam variantam. Šūnu kultivēšanas, attīrīšanas, konjugācijas vai Refixia galīgās zāļu formas izveides procesā netiek izmantotas cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes piedevas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir baltā vai gandrīz baltā krāsā.

Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

pH: 6,4.

Osmolalitāte: 272 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu).

Refixia var lietot visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai jānotiek tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā.

Ārstēšanas uzraudzība

IX faktora aktivitātes līmeņa regulāra kontrole devas pielāgošanas nolūkā nav jāveic. Klīnisko pētījumu programmā devas pielāgošana netika veikta. Pacientiem visās vecuma grupās IX faktora vidējā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija $\geq 15\%$ (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

Vienas fāzes asinsreces testā polietilēnglikols (PEG) mijiedarbojas ar dažādiem aPTL reaģentiem, tādēļ, ja nepieciešama faktora līmeņa kontrole, ieteicams izmantot hromogēno testu (piemēram, Rox Factor IX vai Biophen). Ja hromogēnais tests nav pieejams, ieteicams izmantot vienas fāzes asinsreces testu ar aPTL reaģentu (piemēram, Cephascreeen), kas ir apstiprināts lietošanai ar Refixia. Ir zināms, ka modificēta ilgstošas darbības faktora produktiem vienas fāzes asinsreces testa rezultāti lielā mērā ir atkarīgi no aPTL reaģenta un izmantotā atsaucē standarta. Zālēm Refixia daļa reaģentu uzrāda nepietiekamu IX faktora aktivitātes līmeni (30–50%), savukārt lielākā daļā silīcija oksīdu saturošo reaģentu IX faktora aktivitāti būtiski pārvērtē (vairāk par 400%). Tādēļ silīcija dioksīdu saturošus reaģentus nav ieteicams izmantot. Ja hromogēnais tests vai apstiprināts vienas fāzes asinsreces tests nav lokāli pieejams, ieteicams izmantot references laboratorijas pakalpojumus.

Devas

Ievadāmo IX faktora vienību daudzums ir izteikts starptautiskajās vienībās (SV) saskaņā ar esošajiem PVO standartiem IX faktoru saturošām zālēm. IX faktora aktivitāte plazmā ir izteikta procentos (attiecībā pret normālu aktivitāti cilvēka plazmā) vai starptautiskajās vienībās (attiecībā pret starptautisko standartu IX faktora līmenim plazmā).

Profilakse

40 SV/kg ķermeņa masas, vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no panāktā IX faktora līmeņa un individuālās noslieces uz asiņošanu var apsvērt devu un ievadīšanas biežuma pielāgošanu. Minimālās koncentrācijas, kas sasniegtas, lietojot 40 SV/kg vienu reizi nedēļā, apkopotas 5.2. apakšpunktā.

Ja pacients, kurš zāles lieto pastāvīgai profilaksei, aizmirst lietot kādu devu, attiecīgā deva jāievada, tiklīdz pacients to atceras, un turpmāk jāievēro ierastais lietošanas grafiks vienu reizi nedēļā. Nevajadzētu ievadīt divkārt devu.

Ārstēšana pēc vajadzības

Aizstājterapijas deva un ilgums ir atkarīgs no asiņošanas vietas un smaguma pakāpes (norādījumus par devām asiņošanas epizožu gadījumā skatīt 1. tabulā).

1. tabula. Asiņošanas epizožu ārstēšana ar Refixia

Asiņošanas pakāpe	Ieteicamā Refixia deva SV/kg	Ieteikumi attiecībā uz lietošanu
Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā. Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma.	40	Ieteicams lietot vienu devu.
Spēcīga vai dzīvībai bīstama asiņošana.	80	Var lietot papildu devas pa 40 SV/kg.

Kirurģiskas procedūras

Deva un lietošanas intervāli ķirurģisku procedūru gadījumā ir atkarīgi no veicamās procedūras un ārstniecības iestādē pieņemtās prakses. Vispārēji ieteikumi ir sniegti 2. tabulā.

2. tabula. Asiņošanas ārstēšana ar Refixia ķirurģisku procedūru gadījumā

Ķirurģiskas procedūras veids	Ieteicamā deva SV/kg ķermeņa masas	Ieteikumi attiecībā uz lietošanu
Neliela ķirurģiska procedūra, tostarp zoba ekstrakcija.	40	Ja nepieciešams, var lietot papildu devas.
Apjomīga ķirurģiska iejaukšanās.	80	Pirmsoperācijas deva.
	40	Pirmajā nedēļā pēc operācijas ieteicams lietot divas 40 SV/kg devas (ik pēc 1–3 dienām). Refixia ir garš eliminācijas pusperiods, tādēļ pēcoperācijas periodā pēc pirmās nedēļas zāļu lietošanas, biežumu var pagarināt līdz vienai reizei nedēļā, līdz asiņošana beidzas un brūce ir sadzijusi.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā deva bērniem ir tāda pati kā pieaugušajiem (sīkāku informāciju par pediatrisko populāciju skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktā).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Refixia ievada intravenozas bolus injekcijas veidā dažas minūtes pēc pulvera injekcijām izšķīdināšanas histidīna šķīdinātājā. Ievadīšanas ātrumu pielāgo, ņemot vērā pacienta pašsajūtu, un tas nedrīkst pārsniegt 4 ml/min.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja ievadīšanu veic pats pacients vai aprūpētājs, ir nepieciešama atbilstoša apmācība.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Alerģiska reakcija pret kāmjū proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Hipersensitivitāte

Lietojot Refixia, iespējamās alerģiska tipa hipersensitivitātes reakcijas. Zāles satur nelielu daudzumu kāmjū proteīnu. Ja parādās hipersensitivitātes simptomi, pacientiem jāiesaka nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un sazināties ar ārstu. Pacienti jāinformē par hipersensitivitātes reakciju agrīnajām pazīmēm, tostarp lokālu nātreni, ģeneralizētu urtikāriju, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāievēro vispārpieņemtie šoka ārstēšanas standarti.

Inhibitori

Pēc cilvēka IX koagulācijas faktoru saturošu zāļu atkārtotas lietošanas, jāpārlicinās, vai pacientiem nav izveidojušās neitralizējošas antivielas (inhibitori), nosakot to daudzumu Bethesda vienībās (BV) ar atbilstošām bioloģiskām pārbaudēm.

Literatūrā ir ziņojumi, kas norāda uz saistību starp IX faktora inhibitoru un alerģisku reakciju veidošanos. Tāpēc pacienti, kuriem rodas alerģiskas reakcijas, jāpārbauda attiecībā uz inhibitoru klātbūtni. Jāņem vērā, ka pacientiem ar IX faktora inhibitoriem turpmāk ievadot IX faktoru, ir paaugstināts anafilakses risks.

Tā kā IX faktoru saturošas zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas, pirmās IX faktora ievadīšanas reizes, atbilstoši ārstējošā ārsta lēmumam, ir jāveic medicīniskā parsonāla uzraudzībā, lai alerģisku reakciju gadījumā varētu nodrošināt pienācīgu medicīnisku aprūpi.

IX faktora atlieku aktivitātes gadījumā pastāv interferences risks, veicot Nijmegena modificēto Bethesda testu inhibitoru noteikšanai. Lai varētu noteikt zemu inhibitoru titru, ir ieteikts veikt iepriekš uzsildīšanas vai izskalošanas procedūru.

Trombembolija

Trombotisko komplikāciju riska dēļ, ievadot šīs zāles pacientiem ar aknu slimībām, pacientiem pēcoperācijas periodā, jaundzimušajiem vai pacientiem ar trombozi vai diseminētās intravaskulārās koagulācijas (DIK) risku ir jānodrošina trombozi un pārtēriņa koagulopātijas agrīno simptomu klīniskā uzraudzība ar atbilstošām bioloģiskām pārbaudēm. Ieguvums no ārstēšanas ar Refixia šajās situācijās ir jāvērtē attiecībā pret šo komplikāciju risku.

Kardiovaskulārie notikumi

Pacientiem ar kardiovaskulārā riska faktoriem aizstājterapija ar IX faktoru var paaugstināt kardiovaskulāro notikumu risku.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Pacientiem, kuriem jālieto centrālās venozās pieejas ierīce (CVPI), ir jāņem vērā ar šo ierīci saistīto komplikāciju risks, tajā skaitā lokālas infekcijas, bakteriēmija un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

Pediatriskā populācija

Iepriekš minētie brīdinājumi attiecas gan uz bērniem, gan pieaugušajiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ja ārstēšanā lieto vairākus flakonus, ir jāņem vērā kopējais nātrija daudzums.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav saņemti ziņojumi par cilvēka IX koagulācijas faktoru (rDNA) saturošu zāļu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav veikti dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar IX faktoru. Tā kā sievietēm B hemofīlija sastopama reti, nav pieredzes ar IX faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti periodā. Tāpēc grūtniecības un barošanas ar krūti periodā IX faktoru drīkst lietot tikai absolūtu indikāciju gadījumā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Refixia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot rekombinantu IX faktoru saturošas zāles, hipersensitivitāte jeb alerģiskas reakcijas (tostarp angioedēma, karstuma sajūta un dedzināšana infūzijas vietā, drebuļi, sejas pietvīkšana, ģeneralizēta urtikārija, galvassāpes, lokāla nātrene, hipotensija, miegainība, slikta dūša, nemiera sajūta, tahikardija, spiediena sajūta krūtīs, tirpšanas sajūta, vemšana, sēkšana) novērotas reti, taču dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (tostarp šoka stāvoklim). Dažos gadījumos šīs reakcijas progresēja līdz smagai anafilaksei, un laika ziņā radās ciešā saistībā ar IX faktora inhibitoru veidošanos (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par nefrotiskā sindroma attīstību pēc imūnās tolerances

indukcijas uzsākšanas B hemofilijas pacientiem, kuriem izveidojušies IX faktora inhibitori un anamnēzē novērotas alerģiskas reakcijas.

Ļoti retos gadījumos novērota antivielu veidošanās pret kāmjā proteīnu un ar tām saistītas hipersensitivitātes reakcijas.

B hemofilijas pacientiem var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori) pret IX faktoru. Izveidojoties šādiem inhibitoriem, klīniskā atbilde uz zālēm būs nepietiekama. Šādos gadījumos vēlams vērsties pēc palīdzības specializētā hemofilijas centrā.

Pēc IX faktoru saturošu zāļu ievadīšanas var attīstīties trombembolijas epizodes. Šis risks ir augstāks, ja tiek lietoti mazāk attīrīti līdzekļi. Zāļu, kas satur mazāk attīrītu IX faktoru, lietošana tiek saistīta ar miokarda infarktu, diseminētu intravaskulāro koagulāciju, vēnu trombozi un plaušu emboliju. Lietojot zāles, kas satur īpaši attīrītu IX faktoru, piemēram, Refixia, šādas nevēlamas blakusparādības attīstās reti.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā izmantota MedDRA klasifikācija (orgānu sistēmu klase un vēlamā termina līmenis).

Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pabeigtajos klīniskajos pētījumos Refixia lietoja 115 iepriekš ārstēti pacienti (*previously treated patients* - PTP) un 54 iepriekš neārstēti pacienti (*previously untreated patients* - PUP) ar vidēji smagu līdz smagu B hemofiliju kopumā 543 pacientgādus.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos konstatēto nevēlamo blakusparādību biežums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	IX faktora inhibīcija	Bieži*
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība Anafilaktiska reakcija	Bieži Bieži*
Sirds funkcijas traucējumi	Paātrināta sirdsdarbība	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze** Izsitumi	Bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Karstuma viļņi Reakcijas injekcijas vietā***	Bieži Retāk Bieži

*Biežums, balstoties uz gadījumu PUP pētījumā (N=54)

**Nieze ietvēra terminus "vispārēja nieze" un "ausu nieze".

***Reakcijas injekcijas vietā: sāpes injekcijas vietā ietvēra sāpes infūzijas vietā, tūsku injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā un izsitumus injekcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

IX faktora inhibīcija un anafilaktiskas reakcijas PTP nav novērotas, un tāpēc to biežums ir balstīts uz PUP pētījumu ar 54 pacientiem. Šajā pētījumā IX faktora inhibīcija radās 4/54 (8%) un anafilaktiska reakcija radās 1/54 (2%), klasificējot šos notikumus kā bieži sastopamus. Anafilaktiskas reakcijas gadījumu novēroja pacientam, kuram attīstījās arī IX faktora inhibīcija.

Pediatriskā populācija

Paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem būs līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par pārdozēšanas gadījumiem ar devu līdz 169 SV/kg. Nav ziņots par simptomiem, kas saistīti ar pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktors IX, ATĶ kods: B02BD04.

Darbības mehānisms

Refixia ir attīrīts rekombinants cilvēka IX faktors (rFIX) kura proteīna daļai ir piesaistīts 40 kDa polietilēnglikols (PEG). Refixia vidējā molekulmasa ir aptuveni 98 kDa, bet atsevišķi proteīna daļas molekulmasa ir 56 kDa. Pēc Refixia aktivācijas peptīds, kas satur 40 kDa polietilēnglikola grupu, atšķēlas, atstājot dabīgo aktivētā IX faktora molekulu.

IX faktors ir vienas ķēdes glikoproteīns. Tas ir no K vitamīna atkarīgs asinsreces faktors, kas sintezējas aknās. IX faktoru aktivē XIa faktors un VII faktora/audu faktora komplekss. Aktivēts IX faktors kopā ar aktivētu VIII faktoru aktivē X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu trombīnā. Savukārt, trombīna ietekmē fibrinogēns pārvēršas fibrīnā un veidojas asins receklis. B hemofilija ir ar dzimumu saistīti, iedzimti asins koagulācijas traucējumi, kuriem raksturīgs samazināts IX faktora līmenis un kuri izraisa spēcīgu asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var būt spontāna vai saistīta ar traumu vai ķirurģisku iejaukšanos. Aizstājterapija paaugstina IX faktora līmeni plazmā, dodot iespēju uz laiku koriģēt faktora deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Klīniskā efektivitāte

Klīnisko pētījumu programmā tika veikts viens 1. fāzes pētījums un pieci 3. fāzes, daudzcentru, nekontrolēti pētījumi. Visiem pacientiem bija smaga (IX faktora līmenis <1%) vai vidēji smaga (IX faktora līmenis ≤2%) B hemofilija.

Jāatzīmē, ka kopējais asiņošanas biežums gadā (ABG) nav salīdzināms starp dažādiem faktoru koncentrātiem un dažādiem klīniskiem pētījumiem.

Profilakse

Simtu viens no iepriekš ārstētiem pacientiem un iepriekš neārstētiem pacientiem visās vecuma grupās tika ārstēti ar profilaktisku devu 40 SV/kg nedēļā, kur 40 (40%) no šiem pacientiem nenovēroja asiņošanas epizodes (skatiet sīkāku informāciju turpmāk).

Pamatpētījums

Pamatpētījumā bija iekļauti iepriekš ārstēti pacienti — 74 pusaudži (13–17 gadi) un pieaugušie (18–65 gadi). Pētījumā bija viena atklāta grupa ārstēšanai pēc vajadzības, kuras dalībnieki tika ārstēti aptuveni 28 nedēļas, un divas profilaktiskās ārstēšanas grupas, kuru dalībnieki ar vienkārši maskētās randomizācijas metodi bija iedalīti divās grupās – vieni aptuveni 52 nedēļas vienreiz nedēļā lietoja 10 SV/kg, otri - 40 SV/kg. Salīdzinot ārstēšanu ar 10 SV/kg un 40 SV/kg devu, gada laikā pacientiem, kuri lietoja 40 SV/kg devu, asiņošanu novēroja par 49% retāk (95%TI: 5%;73%) nekā pacientiem, kuri lietoja 10 SV/kg ($p<0,05$).

ABG mediāna (starpkvartīļu intervāls) pacientiem (13–65 gadi), kuri lietoja profilaktisko devu 40 SV/kg vienreiz nedēļā, bija 1,04 (0,00; 4,01), savukārt traumas izraisītas ABG - 0,00 (0,00; 2,05), locītavu ABG - 0,97 (0,00; 2,07) un spontānas ABG — 0,00 (0,00; 0,99).

Šajā pamatpētījumā ar pusaudžiem un pieaugušajiem 16 no 29 pacientiem, kuri bija iekļauti 40 SV/kg profilaktiskās ārstēšanas grupā, novēroja 70 asiņošanas epizodes uz profilaktiskās ārstēšanas fona. No visām asiņošanas epizodēm, kas attīstījās uz profilaktiskās ārstēšanas fona, sekmīgi izārstēt izdevās 97,1% (67 no 69 novērtētajām asiņošanām). Kopumā 69 (98,6%) no šīm 70 asiņošanas epizodēm izdevās novērst ar vienu injekciju. Vieglas un vidēji smagas asiņošanas epizodes tika ārstētas ar 40 SV/kg Refixia.

No 29 ārstētajiem pieaugušajiem un pusaudžiem 13 pacientu 20 mērķa locītavas vienu gadu tika ārstētas ar profilaktisku devu 40 SV/kg vienreiz nedēļā. Pētījuma beigās astoņpadsmit no šīm 20 locītavām (90%) vairs netika uzskatītas par mērķa locītavām.

Ārstēšana pēc vajadzības

Pamatpētījumā bija 15 nerandomizētu pacientu grupa, kuras pacienti pēc vajadzības vieglas un vidēji smagas asiņošanas gadījumā saņēma 40 SV/kg devu, savukārt smagas asiņošanas gadījumā — 80 SV/kg. Kopējais asiņošanas ārstēšanas efektivitātes rādītājs (rezultāts novērtēts kā izcils vai labs) bija 95% un 98% asiņošanas epizožu tika ārstētas ar vienu vai divām injekcijām.

Pediatriskā populācija

Iepriekš ārstēti pacienti (PTP)

Refixia efektivitāte un drošums asiņošanas profilaksei un ārstēšanai tika novērtēti atklātā, vienas grupas, nekontrolētā 3. fāzes pētījumā. Pediatriskā PTP pētījuma galvenajā fāzē 25 sākotnēji iesaistītiem pacientiem vecumā no 0 līdz 12 gadiem Refixia 40 SV/kg tika regulāri profilaktiski ievadīta reizi nedēļā 52 nedēļas. Pacienti tika sadalīti divās vecuma grupās; informētas piekrišanas parakstīšanas brīdī 12 pacienti bija vecumā no 0 līdz 6 gadiem un 13 pacienti vecumā no 7 līdz 12 gadiem. Divdesmit divi pacienti turpināja ārstēšanu pagarinājuma fāzē, un no tiem 12 pacienti līdz 8 gadus ilgi saņēma regulāru profilaktisko ārstēšanu. Galvenie efektivitātes rezultāti pacientiem līdz 12 gadiem, kas sadalīti pēc galvenās un pagarinājuma fāzes, ir apkopoti 4. tabulā atbilstoši vecumam randomizācijas brīdī.

4. tabula. Kopējais asiņošanas biežums gadā (ABG) pediatrikajā PTP pētījumā — galvenā un pagarinājuma fāze

	Galvenā fāze		Pagarinājuma fāze	
Pacienta vecums*	≤ 6 gadi N=12	7–12 gadi N=13	≤ 6 gadi N=11	7–12 gadi N=11
Vidējais ārstēšanas periods (gadi)	1,05	1,27	7,71	6,85
Kopējais ABG				
Pīrsona aprēķinātais vidējais rādītājs (95% TI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediāna (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)

Pētījuma lielā ilguma dēļ vairāki pacienti šķērsoja vecuma grupas, un 10 pacienti, kuri sākotnēji tika iesaistīti kā ≤ 6 gadus veci, piedalījās arī vecuma kategorijā no 7 līdz 12 gadiem. Vecuma grupā no 7 līdz 12 gadiem 10 pacienti pārgāja uz vecuma grupu no 13 līdz 17 gadiem. No tiem 3 pacienti tālāk pārgāja vecuma grupā ≥18 gadiem. Ņemot vērā šo faktisko vecumu, pētījuma galvenajā un pagarinājuma fāzē kopā, kopējais mediāna/Pīrsona aprēķinātais ABG bija 0,55/1,02 (95% TI: 0,68; 1,54) pacientiem, kuru vecums bija ≤ 6 gadi, un 0,52/0,92 (95% TI: 0,47; 1,78) pacientiem vecumā no 7 līdz 12 gadiem. Mediāna/Pīrsona aprēķinātais ABG bija 0,00/0,20 (95% TI: 0,09; 0,47) un 0,00/0,22 (95% TI: 0,05; 0,92) spontānas asiņošanas gadījumā, kā arī 0,53/0,82 (95% TI: 0,55; 1,23) un 0,33/0,64 (95% TI: 0,31; 1,31) traumatiskas asiņošanas gadījumā attiecīgi pacientiem, kas bija ≤ 6 gadus veci, un no 7 līdz 12 gadus veciem pacientiem. Ārstēšanas panākumi (definēti kā teicama vai laba atbildes reakcija) tika konstatēti attiecīgi 88,6% un 92,0% asiņošanas epizožu, kas radās profilakses laikā pacientiem, kuru vecums bija ≤ 6 gadi, un no 7 līdz 12 gadus veciem pacientiem. Četriem no 25 pacientiem (16%) visa pētījuma laikā nebija asiņošanas. Vidējais ikgadējais patēriņš profilaksei bija 2 209,3 (SD: 79,3) SV/kg un 2 324,9 (SD: 83,5) SV/kg attiecīgi pacientiem, kuri bija ≤ 6 gadus veci, un no 7 līdz 12 gadus veciem pacientiem. Diviem pacientiem sākotnēji bija mērķa locītavas, kuras tika uzskatītas par atveseļotām galvenajā fāzē. Nevienam no pacientiem pētījuma laikā neatīstījās jaunas mērķa locītavas.

Iepriekš neārstēti pacienti (PUP)

Refixia efektivitāte un drošums asiņošanas profilaksei un ārstēšanai tika novērtēti atklātā, vienas grupas daudzcentru nekontrolētā 3. fāzes pētījumā. No 54 ārstētajiem pacientiem (< 6 gadus veciem) 47 pacienti (87%) pabeidza galveno fāzi, un 42 pacienti (77,8%) pabeidza pagarinājuma fāzi. Galvenie efektivitātes rezultāti, kas sadalīti pēc galvenās un pagarinājuma fāzes, ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Kopējais asiņošanas biežums gadā (ABG) pediatrikajā PUP pētījumā — galvenā un pagarinājuma fāze

	Galvenā fāze N=51	Pagarinājuma fāze N=46
Vidējais ārstēšanas periods (gadi)	0,78	3,34
Kopējais ABG		
Pīrsona aprēķinātais vidējais rādītājs (95% TI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Mediāna (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

Kopējā ABG mediāna spontānu, traumatisku un locītavu asiņošanas epizožu gadījumā bija 0,00 galvenajā fāzē un 0,20 pagarinājuma fāzē. Pētījuma galvenajā un pagarinājuma fāzē ABG mediāna/Pīrsona aprēķinātais bija 0,33/0,71 (95% TI: 0,41; 1,22) PUP profilaktiskiem nolūkiem. Pīrsona aprēķinātais ABG spontānas un traumatiskas asiņošanas gadījumā bija attiecīgi 0,13 (95% TI: 0,05; 0,37) un 0,56 (95% TI: 0,32; 0,98) visā pētījuma periodā (ABG mediāna bija 0 abiem). 47,8% no PUP nebija nekādu asiņošanas gadījumu. Nevienam no pediatrikajiem pacientiem pētījuma laikā

neattīstījās mērķa locītavas. No 200 asiņošanas gadījumiem 194 (97,0%) tika veiksmīgi novērsti, sasniedzot izcilu vai labu iznākumu, un 182 (91,0%) tika novērsti ar vienu injekciju. No 194 veiksmīgi novērstajām asiņošanām 92,8% bija nepieciešama tikai viena Refixia injekcija.

Kopējā hemostatiskā efektivitāte

Vieglas un vidēji smagas asiņošanas epizodes tika ārstētas ar Refixia 40 SV/kg devu, bet smagas asiņošanas epizodes ar 80 SV/kg devu, ja kā smaga tika novērtēta viena asiņošanas epizode. Kopējo hemostatisko efektivitāti novērtēja pacients vai aprūpētājs (pacientiem, kuri zāles saņēma mājās) vai pētījuma centra pētnieks (pacientiem, kuri zāles saņēma veselības aprūpes speciālista uzraudzībā), izmantojot 4 punktu vērtējumu skalu — izcila, laba, viduvēja vai slikta hemostāze. Kopējais asiņošanas ārstēšanas efektivitātes rādītājs (definēts kā izcils vai labs) iepriekš ārstētiem pacientiem bija 91,6% (645 no 704). No 704 ārstētajām asiņošanām, kas novērotas 85 (80,9%) no 105 pacientiem, 608 (86,4%) asiņošanas tika novērstas ar 1 injekciju, un 72 (10,2%) asiņošanas tika novērstas ar 2 Refixia injekcijām.

Asiņošanas epizožu sekmīgas novēršanas rādītājs un nepieciešamā zāļu deva nebija atkarīgi no asiņošanas lokalizācijas. Asiņošanas epizožu sekmīgas novēršanas rādītājs nebija atkarīgs arī no tā, vai asiņošana bija traumas izraisīta vai spontāna.

Ķirurģiskas procedūras

Piecos pētījumos, no kuriem viens bija ķirurģijas pētījums, kopā tika pētītas 20 apjomīgas un 105 nelielas ķirurģiskas procedūras. Pētījumos Refixia hemostatisko efektivitāti apstiprināja 100% sekmīgais rezultāts 20 apjomīgās ķirurģiskās procedūrās. Visas novērtētās nelielās ķirurģiskās procedūras noritēja veiksmīgi.

Konkrētā ķirurģijas pētījumā tika veikta efektivitātes analīze 13 apjomīgām operācijām, kas tika veiktas 13 iepriekš ārstētiem pusaudzīem un pieaugušiem pacientiem. Pētījumā tika veiktas 9 ortopēdiskas, 1 kuņģa-zarnu trakta un 3 mutes dobuma operācijas. Pacientiem operācijas dienā tika injicēta viena 80 SV/kg deva pirms operācijas un pēcoperācijas periodā pacienti saņēma 40 SV/kg devu. Pirms operācijas injicētā 80 SV/kg Refixia deva bija efektīva, un nevienam no pacientiem operācijas dienā nebija nepieciešama papildus deva. Pēcoperācijas periodā 1.–6. un 7.–13. dienā vidējais 40 SV/kg ievadīto papildus devu skaits bija attiecīgi 2,0 un 1,5. Vidējā kopējā Refixia deva operācijas laikā un pēc tās bija 241 SV/kg (robežās no 81–460 SV/kg).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Refixia ir raksturīgs ilgāks eliminācijas pusperiods nekā nemodificētam IX faktoram. Visi farmakonētikas pētījumi ar Refixia tika veikti iepriekš ārstētiem B hemofilijas pacientiem (IX faktors $\leq 2\%$). Tika analizēti plazmas paraugi ar vienas fāzes asinsreces testu.

Līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskie rādītāji pusaudzīem un pieaugušajiem ir atspoguļoti 4. tabulā.

6. tabula. Refixia (40 SV/kg) līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskie rādītāji pusaudzīem un pieaugušajiem PTP (ģeometriskais vidējais (VK%))

FK rādītājs	13–17 gadi N=3	≥18 gadi N=6
Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) (stundas)	103 (14)	115 (10)
Stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās (SU) (SV/ml uz SV/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)

FK rādītājs	13–17 gadi N=3	≥18 gadi N=6
Laukums zem līknes (AUC) _{0–168 h} (SV*stundas/ml)	91 (22)	93 (15)
Klīrenss (CL) (ml/stundas/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Vidējais rezidences laiks (MRT/ <i>mean residence time</i>) (stundas)	144 (15)	158 (10)
Izkliedes tilpums (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
IX faktora aktivitāte 168 h pēc devas ievadīšanas (SV/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klīrenss = klīrenss attiecībā pret ķermeņa masu; stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās = stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās 30 minūtes pēc devas injicēšanas, izkliedes tilpums = izkliedes tilpums attiecībā pret ķermeņa masu līdzsvara stāvoklī. VK = variācijas koeficients.

Visiem pacientiem, kuri tika novērtēti līdzsvara koncentrācijas farmakokinētikas sesijā, IX faktora aktivitātes līmenis 168 stundas pēc devas ievadīšanas, lietojot 40 SV/kg devu vienreizi nedēļā, bija augstāks par 0,24 SV/ml.

Vienas Refixia devas farmakokinētiskie rādītāji ir ietverti 7. tabulā.

7. tabula. Vienas Refixia devas (40 SV/kg) farmakokinētiskie rādītāji PTP pēc vecuma (ģeometriskais vidējais (VK%))

FK rādītājs	0–6 gadi N=12	7–12 gadi N=13	13–17 gadi N=3	≥18 gadi N=6
Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) (stundas)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās (SU) (SV/ml uz SV/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Laukums zem līknes (AUC) _{inf} (SV*stundas/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klīrenss, CL (ml/stundas/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Vidējais rezidences laiks (MRT) (stundas)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Izkliedes tilpums (Vss) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
IX faktora aktivitāte 168 h pēc devas	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

FK rādītājs	0–6 gadi N=12	7–12 gadi N=13	13–17 gadi N=3	≥18 gadi N=6
ievadīšanas (SV/ml)				

Klīrenss = klīrenss attiecībā pret ķermeņa masu; stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās = stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās 30 minūtes pēc devas injicēšanas, izkļedes tilpums = izkļedes tilpums attiecībā pret ķermeņa masu līdzsvara stāvoklī. VK = variācijas koeficients.

Atbilstoši prognozēm bērniem un pusaudžiem klīrensa attiecībā pret ķermeņa masu rādītājs bija augstāks nekā pieaugušajiem. Bērniem un pusaudžiem klīniskajos pētījumos devas pielāgošana nebija nepieciešama.

Vidējās minimālās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī atspoguļotas 8. tabulā; ņemti vērā visi pirms kārtējās devas veiktie mērījumi līdzsvara stāvoklī ik pēc 8 nedēļām visiem pacientiem, kuri lietoja 40 SV/kg devu vienreiz nedēļā.

8. tabula. Refixia (40 SV/kg) vidējā minimālā* līdzsvara koncentrācija

	0–6 gadi (PTP) N=12	7–12 gadi (PTP) N=13	13–17 gadi (PTP) N=9	18–65 gadi (PTP) N=20	0–5 gadi (PUP) N=51
Aprēķinātā vidējā IX faktora minimālā koncentrācija SV/ml (95% TI)	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)

* IX faktora līmenis = IX faktora aktivitāte, kas novērtēta pirms nākamās iknedēļas devas (5–10 dienas pēc devas lietošanas) līdzsvara stāvoklī.

Farmakokinētika tika pētīta 16 pieaugušajiem un pusaudžiem, no kuriem 6 pacientiem bija normāla ķermeņa masa (KMI 18,5–24,9 kg/m²) un 10 pacientiem bija liekais svars (KMI 25–29,9 kg/m²). Pacientiem ar normālu ķermeņa masu un pacientiem ar lieko svaru acīmredzamas farmakokinētisko īpašību atšķirības netika atklātas.

Pediatriskajā PTP un PUP pētījumā IX faktora vidējais minimālais līmenis līdzsvara stāvoklī bija vieglas hemofilijas robežās (t.i., 0,05–0,4 SV/ml) neatkarīgi no vecuma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tika veikts juvenīlo dzīvnieku neitrotoksicitātes pētījums, lai novērtētu Refixia iespējamo neitrotoksicitāti, intravenozi ievadot no 120 līdz 1200 SV/kg/divas reizes nedēļā nenobriedušiem žurku tēviņiem 3 līdz 13 nedēļu vecumā (atbilstoši 2 līdz 16 gadu vecumā cilvēkiem), kam seko 13 nedēļu periods bez ārstēšanas. Deva bija no 6 līdz 60 reizes lielākas nekā nedēļas klīniskā deva 40 SV/kg. PEG tika atklāts ar imūnhistoķīmisku krāsošanu horoidālajā pinumā, hipofīzē, apkambara orgānos un galvaskausa motorajos neironos. Refixia dozēšana juvenīlām žurkām neizraisīja nekādu funkcionālu vai patoloģisku ietekmi, un tā tika noteikta ar neirouzvedības/neirokognitīviem testiem, tostarp tika novērtēta motorā aktivitāte, sensorā funkcija, mācīšanās un atmiņa, kā arī augšana, dzimumnobriešana un auglība.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem 3 stundas pēc zāļu lietošanas novēroja vieglu un pārejošu ķermeņa trīci, kas mazinājās 1 stundas laikā. Šādu ķermeņa trīci novēroja, lietojot Refixia devās (3 750 SV/kg), kas vairāk nekā 90 reizes pārsniedz cilvēkiem rekomendēto devu (40 SV/kg). Trīci izraisīšie mehānismi netika atklāti. Klīniskajos pētījumos par trīci netika ziņots.

Neklīniskajos standartpētījumos ar žurkām un pērtiķiem iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem 40 kDa polietilēnglikolu (PEG) smadzeņu asinsvadu pinuma epitēlija šūnās noteica ar imunohistoķīmiskās krāsošanas metodi. Šī atrade nebija saistīta ar audu bojājumu vai patoloģiskām klīniskām pazīmēm.

Izkliedes un izvadīšanas pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja, ka Refixia 40 kDa polietilēnglikola (PEG) grupa plaši izplatās orgānos un tiek izvadīta no tiem, un ar plazmas starpniecību nonāk urīnā (42–56%) un fēcēs (28–50%). Saskaņā ar modelētajiem datiem, kas iegūti, izmantojot žurkām novērotos terminālos eliminācijas pusperiodus (15–49 dienas) audu izklijes pētījumos, 40 kDa polietilēnglikola (PEG) grupa līdzsvara koncentrāciju visos cilvēka audos sasniedz pēc 1–4,5 gadu ilgas ārstēšanas.

PEG iedarbības koeficienti horoidālajā pinumā, kas mērīti dzīvniekiem pie līmeņa bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*no observed adverse effect level* - NOAEL) salīdzinājumā ar prognozēto klīnisko PEG iedarbību, bija robežās no 5 reizēm juvenīlu žurku neirotoksicitātes pētījumā līdz 6 reizēm 26 nedēļu ilgā atkārtotas devas toksicitātes pētījumā pieaugušām žurkām.

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem par iespējamo Refixia kancerogēno iedarbību vai pētījumi par Refixia genotoksicitāti un fertilitāti, kā arī ietekmi uz attīstību vai reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nātrijs hlorīds
Histidīns
Saharoze (E 473)
Polisorbāts 80 (E 433)
Mannīts (E 421)
Nātrijs hidroksīds (pH korekcijai) (E 524)
Sālsskābe (pH korekcijai) (E 507)

Šķīdinātājs

Histidīns
Ūdens injekcijām
Nātrijs hidroksīds (pH korekcijai) (E 524)
Sālsskābe (pH korekcijai) (E 507)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai izšķīdināt infūziju šķīdumos, izņemot iepakojumā ietverto histidīna šķīdinātāju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērtā veidā

30 mēneši. Uzglabāšanas laikā Refixia drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Ja zāles izņemtas no ledusskapja, tās nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti. Lūdzu, atzīmējiet uz zāļu ārējā iepakojuma laiku, kad sāka uzglabāšana istabas temperatūrā.

Pēc šķīduma sagatavošanas

Sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), un 4 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) pasargātu no gaismas. Mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ, zāles ir jāizlieto tūlīt pēc izšķīdināšanas. Ja pēc šķīduma sagatavošanas zāles neizlieto nekavējoties, atbildību par uzglabāšanas laika un nosacījumu ievērošanu līdz lietošanai uzņemas lietotāji, un istabas temperatūrā zāles nav ieteicams uzglabāt ilgāk par 4 stundām ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) vai ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) — ilgāk par 24 stundām, ja vien šķīduma sagatavošana netika veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos. Sagatavotais šķīdums jāuzglabā flakonā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Nesasaldēt.

Uzglabāt arējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Par uzglabāšanu istabas temperatūrā un uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra iepakojuma saturs:

- 1 stikla flakons (I klases) ar pulveri un hlorbutilgumijas aizbāzni;
- 1 sterils flakona adapteris šķīduma sagatavošanai;
- 1 pilnšļirce, kurā ir 4 ml histidīna šķīdinātāja, ar virzuļa fiksatoru (polipropilēna), gumijas virzuli (brombutila) un šļirces uzgali ar aizbāzni (brombutila);
- 1 virzuļa kāts (polipropilēna).

Iepakojumā pa vienam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Refixia ir paredzēts intravenozai ievadīšanai pēc pulvera izšķīdināšanas ar šļircē iepildīto šķīdinātāju. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai iedzeltenam, kurā nav redzamas daļiņas. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajās zālēs nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nedrīkst lietot šķīdumus, kas ir duļķaini vai satur nogulsnes. Sagatavotais šķīdums jāuzglabā flakonā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

Ievadīšanas ātrums jāpielāgo pacienta pašsajūtai, bet tas nedrīkst pārsniegt 4 ml/min.

Būs nepieciešams arī infūzijas komplekts (caurulīte un tauriņveida adata), sterilas spirta salvetes, marles tamponi un plāksteri. Iepriekš minētie piederumi nav iekļauti Refixia iepakojumā.

Vienmēr ievērojiet aseptiskos apstākļus.

Atkritumu likvidēšana

Pēc injekcijas veikšanas drošā veidā izmetiet šļirci ar infūzijas komplektu un flakonu ar adapteri. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāizmet atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK 2880 Bagsværd
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 2. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 21. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,
KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Dānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Ne-intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums: lai izvērtētu PEG uzkrāšanās iespējamo ietekmi galvas smadzeņu asinsvadu pinumā un citos audos/orgānos, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic ne-intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums, izmantojot hemofilijas pacientu reģistra datus atbilstoši saskaņotajam protokolam, un jāiesniedz šī pētījuma rezultāti.	Pētījuma rezultātu iesniegšana Q2-2028

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Refixia 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum
rekombinants IX koagulācijas faktors

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Pulveris: 500 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 125 SV/ml pēc sagatavošanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris:

nātrija hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojuma saturs: 1 flakons ar pulveri, 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa kāts un 1 flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: _____

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1193/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 500 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Refixia 500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 SV

6. CITA

Novo Nordisk A/S

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Refixia 1 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum
rekombinants IX koagulācijas faktors

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Pulveris: 1 000 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 250 SV/ml pēc sagatavošanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris:

nātrija hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojuma saturs: 1 flakons ar pulveri, 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa kāts un 1 flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: _____

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1193/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 1 000 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Refixia 1 000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 000 SV

6. CITA

Novo Nordisk A/S

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Refixia 2 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum
rekombinants IX koagulācijas faktors

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Pulveris: 2 000 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 500 SV, pēc sagatavošanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris:

nātrija hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojuma saturs: 1 flakons ar pulveri, 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa kāts un 1 flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: _____

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1193/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 2 000 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Refixia 2 000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 000 SV

6. CITA

Novo Nordisk A/S

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Refixia 3 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum
rekombinants IX koagulācijas faktors

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Pulveris: 3 000 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 750 SV/ml, pēc sagatavošanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris:

nātrija hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojuma saturs: 1 flakons ar pulveri, 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē, 1 virzuļa kāts un 1 flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: _____

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1193/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 3 000 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Refixia 3 000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacogum beta pegolum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 000 SV

6. CITA

Novo Nordisk A/S

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Šķīdinātājs Refixia pagatavošanai

Histidīna šķīdums

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 ml

6. CITA

Novo Nordisk A/S

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Refixia 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 1 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 2 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Refixia 3 000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
nonacogum beta pegolum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Refixia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Refixia lietošanas
3. Kā lietot Refixia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Refixia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Refixia un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Refixia

Refixia satur aktīvo vielu bēta nonakoga pegolu. Tā ir IX faktora versija ar ilgstošu iedarbību. IX faktors ir organismā dabiski ražota olbaltumviela, kas palīdz apturēt asiņošanu.

Kādam nolūkam Refixia lieto

Refixia ir zāles, ko lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei visās pacientu vecuma grupās ar B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu).

Pacientiem ar B hemofiliju trūkst IX faktors vai ir traucēta tā iedarbība. Refixia aizstāj šo trūkstošo vai nepilnvērtīgo IX faktoru un sekmē recekļu veidošanos asiņošanas vietā.

2. Kas Jums jāzina pirms Refixia lietošanas

Nelietojiet Refixia šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmjū olbaltumiem.

Ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētie lietošanas ierobežojumi attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Ir svarīgi reģistrēt Refixia sērijas numuru. Tāpēc katru reizi, kad saņemat jaunu Refixia iepakojumu, pierakstiet datumu un sērijas numuru (kas ir uz iepakojuma pēc Lot) un glabāiet šo informāciju drošā vietā.

Alerģiskas reakcijas un inhibitoru veidošanās

Retos gadījumos pēc Refixia lietošanas var attīstīties pēkšņa un smaga alerģiska reakcija (piemēram, anafilaktiska reakcija). Ja Jums parādās alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, izsitumi, nātrene, nātres dzēlienam līdzīgi izsitumi, nieze plašos ādas rajonos, apsārtums un/vai lūpu, mēles, sejas vai roku pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana, elpas trūkums, sēkšana, spiediena sajūta krūtīs, bāla un auksta āda, paātrināta sirdsdarbība un/vai reibonis, nekavējoties pārtrauciet injekcijas veikšanu un sazinieties ar ārstu vai neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu.

Ārsts var nekavējoties uzsākt šo reakciju ārstēšanu. Ārsts arī var veikt Jums asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums neveidojas IX faktora inhibitori (neitralizējošas antivielas) pret zālēm, jo inhibitoru veidošanās var būt saistīta ar alerģiskām reakcijām. Ja Jums ir šādi inhibitori, turpmākās ārstēšanas ar IX faktoru laikā, pastāv lielāka iespējamība, ka radīsies pēkšņas un smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse).

IX faktora izraisītu alerģisko reakciju riska dēļ Refixia ievadīšana pirmajās reizēs jāveic medicīnas klīnikā vai medicīnas aprūpes speciālista uzraudzībā, lai nepieciešamības gadījumā tiktu nodrošināta atbilstoša medicīniska aprūpe.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja asiņošana neapstājas kā paredzēts, vai ja Jums ir būtiski jāpalielina Refixia daudzums, kas nepieciešams, lai apturētu asiņošanu. Ārsts Jums veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu, vai Jums neizveidojās inhibitori (neitralizējošas antivielas) pret Refixia. Inhibitoru veidošanās risks ir lielāks tām personām, kuras iepriekš nav ārstētas ar IX faktora zālēm, parasti maziem bērniem.

Asins recekļi

Pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas jebkurš no šiem apstākļiem, jo tādā gadījumā ārstēšanās ar Refixia laikā ir palielināta trombu veidošanās iespējamība:

- Jums nesen tika veikta operācija;
- Jums ir kāda cita nopietna slimība, piemēram, aknu slimība vai sirds slimība, vai ļaundabīgs audzējs;
- Jums ir sirds slimības risks, piemēram, augsts asinsspiediens, aptaukošanās vai smēķēšana.

Nieru darbības traucējumi (nefrotiskais sindroms)

Lietojot lielu IX faktora devu B hemofilijas pacientiem ar IX faktora inhibitoriem, kam anamnēzē ir alerģiskas reakcijas, retos gadījumos ir iespējams risks, ka attīstīsies nieru darbības traucējumi, ko dēvē par “nefrotisko sindromu”.

Ar katetru saistītas komplikācijas

Ja Jums ir centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), Jums var sākties infekcija vai veidoties asins recekļi katetra ievadīšanas vietā.

Citas zāles un Refixia

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Refixia lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Refixia neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Refixia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā flakonā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ja ārstēšanā lieto vairākus flakonus, ir jāņem vērā kopējais nātrija daudzums.

3. Kā lietot Refixia

Ārstēšanu ar Refixia uzsāks ārsts, kuram ir pieredze B hemofilijas pacientu aprūpē. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Ja rodas neskaidrības par Refixia lietošanu, vaicājiēt ārstam.

Ārsts aprēķinās Jums vajadzīgo devu. Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un zāļu lietošanas mērķa.

Asiņošanas profilakse

Refixia parastā deva ir 40 starptautiskās vienības (SV) uz vienu kilogramu ķermeņa masas. Šo devu ievada injekcijas veidā vienu reizi nedēļā. Pamatojoties uz Jūsu vajadzību, ārsts var noteikt citu devu vai mainīt injekcijas ievadīšanas biežumu.

Asiņošanas ārstēšana

Refixia parastā deva ir 40 starptautiskās vienības (SV) uz vienu kilogramu ķermeņa masas. Atkarībā no asiņošanas smaguma un lokalizācijas var būt nepieciešama lielāka deva (80 SV uz kg) vai papildus injekcijas. Konsultējieties ar ārstu par Jums nepieciešamo devu un injekciju skaitu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Refixia var lietot bērniem un pusaudžiem jebkurā vecumā. Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem arī tiek aprēķināta saistībā ar ķermeņa masu un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Refixia lietošanas veids

Refixia ir pieejams kā pulveris un šķīdinātājs, no kura pagatavo šķīdumu (sagatavošana), un to ievada, injicējot vēnā. Sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Norādījumi par Refixia lietošanu”.

Ja esat lietojis Refixia vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Refixia vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu.

Ja ir ievērojami jāpalielina Refixia lietošanas biežums vai deva, lai apturētu asiņošanu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Papildinformāciju skatiet 2. punktā “Alerģiskas reakcijas un inhibitoru veidošanās”.

Ja esat aizmirsis lietot Refixia

Ja esat aizmirsis veikt devas injekciju, izdariet to, tiklīdz atceraties. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Refixia

Pārtraucot Refixia lietošanu, Jūs varat zaudēt aizsardzību pret asiņošanu un asiņošana, kas sākusies, var neapstāties. Nepārtrauciet Refixia lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot šīs zāles, iespējamās alerģiskas reakcijas.

Ja novērojat pēkšņu un smagu alerģisku reakciju (piemēram, anafilaktisku reakciju), injicēšana nekavējoties jāpārtrauc. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu, ja novērojat kādu no šādiem agrīniem smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) simptomiem:

- apgrūtināta rīšana vai elpošana;
- elpas trūkums vai sēkšana;
- spiediena sajūta krūtīs;
- apsārtums un/vai lūpu, mēles, sejas vai roku pietūkums;
- izsitumi, nātrene, apsārtumi vai nieze;
- bāla un auksta āda, paātrināta sirdsdarbība un/vai reibonis (zems asinsspiediens).

Bērniem, kuri iepriekš nav ārstēti ar IX faktora zālēm, bieži (līdz 1 no 10 pacientiem) var veidoties inhibitori (skatīt 2. punktu). Ja tas notiek, zāles var pārstāt iedarboties un Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu.

Tika novērotas tālāk minētās blakusparādības, kas saistītas ar Refixia lietošanu:

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība). Tās var kļūt smagas un var būt dzīvībai bīstamas (anafilaktiskas reakcijas)
- nieze (pruritus),
- ādas reakcijas injekcijas vietā,
- slikta dūša,
- izteikts nogurums,
- izsitumi,
- bērniem, kuri iepriekš nav ārstēti ar IX faktora zālēm: neitralizējošas antivielas (inhibitori), anafilaktiskas reakcijas

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paātrināta sirdsdarbība,
- karstuma viļņi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Refixia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Refixia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, flakona un pilnšļirces etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Refixia drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 1 gadu. Lūdzu, norādiet uz kastītes datumu, kad Refixia izņemts no ledusskapja un sākts uzglabāt istabas temperatūrā. Šis jaunais derīguma termiņa datums nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt datumu, kas norādīts uz ārējā iepakojuma. Ja līdz jaunā derīguma termiņa beigām zāles netiek izlietotas, tās ir jāizmet. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī.

Pēc šķīduma pagatavošanas (sagatavošanas) injekcija jāveic nekavējoties. Ja injekciju nevar nekavējoties veikt, veiciet to 24 stundu laikā, ja tā glabāta ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā, vai 4 stundu laikā, ja tā glabāta ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nav augstāka par 30°C.

Pulveris ir baltā līdz gandrīz baltā krāsā. Nedrīkst lietot pulveri, ja tā krāsa ir mainījusies.

Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai iedzeltens. Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja pamanāt tajā daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Refixia satur

- Aktīvā viela ir bēta nonakoga pegols (pegilēts cilvēka IX koagulācijas faktors (rDNS)). Katrs Refixia flakons satur nomināli 500 SV, 1 000 SV, 2 000 SV vai 3 000 SV bēta nonakoga pegola, kas pēc šķīdināšanas ar histidīna šķīdinātāju attiecīgi atbilst aptuveni 125 SV/ml, 250 SV/ml, 500 SV/ml vai 750 SV/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrijs hidroksīds un sāļsskābe. Skatīt 2. punktā “Refixia satur nātriju”.
- Sterilā šķīdinātāja sastāvdaļas ir histidīns, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds un sāļsskābe.

Refixia ārējais izskats un iepakojums

- Refixia ir pieejams kā pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (500 SV, 1 000 SV, 2 000 SV vai 3 000 SV pulvera flakonā un 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē, virzuļa kāts ar flakona adapteris — 1 iepakojums).
- Pulveris ir baltā līdz gandrīz baltā krāsā. Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par Refixia lietošanu

Pirms Refixia lietošanas uzmanīgi izlasiet šos norādījumus.

Refixia ir pieejams pulvera veidā. Pirms injicēšanas jā sagatavo šķīdums ar pilnšļircē iepildīto šķīdinātāju. Šķīdinātājs ir histidīna šķīdums. Sagatavotais šķīdums jāinjicē vēnā (intravenoza (i.v.) injekcija). Šajā iepakojumā ir viss, kas nepieciešams Refixia šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai.

Jums būs vajadzīgs arī infūzijas komplekts (caurulīte un tauriņveida adata), sterilas spirta salvetes, marles tamponi un plāksteri. Šie piederumi nav iekļauti Refixia iepakojumā.

Nelietojiet šos piederumus, ja ārsts vai medmāsa nav pienācīgi apmācījusi to lietošanā.

Vienmēr nomazgājiet rokas un nodrošiniet tīrību vietā, kurā darbosieties.

Kad sagatavojat un injicējat zāles tieši vēnā, ir svarīgi **nodrošināt tīru un bezmikrobu (aseptisku) vidi**. Neatbilstošā vidē var būt mikrobi, kas var inficēt asinis.

Neatveriet iepakojumus, kamēr neesat gatavs tos izmantot.

Neizmantojiet iepakojumu, ja tas ir nokritis zemē vai ir bojāts. Tā vietā izmantojiet jaunu iepakojumu.

Neizmantojiet iepakojumu pēc derīguma termiņa beigām. Tā vietā izmantojiet jaunu iepakojumu. Derīguma termiņš ir norādīts uz flakona ārējā iepakojuma, uz flakona adaptera un uz pilnšļirces.

Neizmantojiet iepakojumu, ja jums ir aizdomas, ka tas varētu būt inficēts. Tā vietā izmantojiet jaunu iepakojumu.

Neizmetiet nevienu piederumu pirms sagatavotā šķīduma injicēšanas.

Visi materiāli paredzēti lietošanai vienu reizi.

Saturs

Iepakojuma saturs:

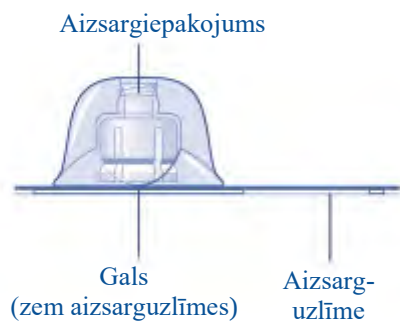
- 1 flakons ar Refixia pulveri;
- 1 flakona adapteris;
- 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju;
- 1 virzuļa kāts (novietots zem šļirces).

Iepakojuma saturs

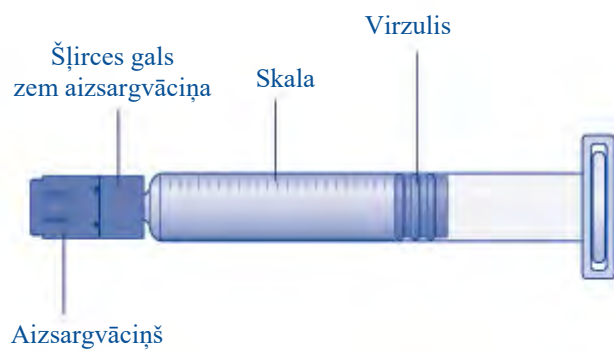
Refixia pulvera flakons



Flakona adapteris



Pilnšīrce ar šķīdinātāju

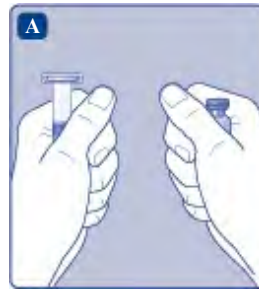


Virzuļa kāts



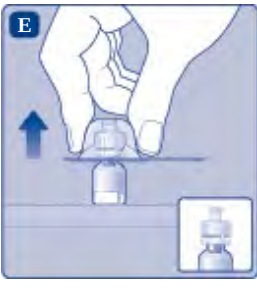
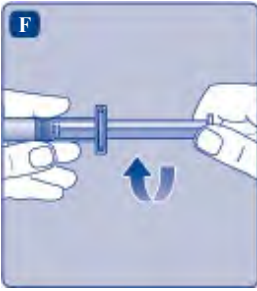
1. Sagatavojiet flakonu un šļirci

- **Paņemiet vajadzīgo Refixia iepakojumu skaitu.**
- **Pārbaudiet derīguma termiņu.**
- **Pārbaudiet zāļu nosaukumu, stiprumu un iepakojuma krāsu,** lai pārlicinātos, ka tas satur pareizās zāles.
- **Nomazgājiet rokas** un kārtīgi nosusiniet tās tīrā dvielī vai nožāvējiet gaisa plūsmā.
- Izņemiet flakonu, flakona adapteri un pilnšļirci no ārējā iepakojuma. **Virzuļa kātu atstājiet iepakojumā.**
- **Ļaujiet flakonam un pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.** Jūs variet flakonu un pilnšļirci sasildīt paturot rokās, līdz tie kļūst tikpat silti kā plaukstas.
- **Neizmantojiet cita veida flakona un pilnšļirces sasildīšanu.**



- **Noņemiet flakonam plastmasas vāciņu. Ja plastmasas vāciņš ir vaļīgs vai tā nav, flakonu nedrīkst lietot.**
- **Notīriet gumijas aizbāzni ar sterilu spirta salveti** un pirms lietošanas ļaujiet tam dažas sekundes nožūt, lai nodrošinātu, ka uz tā ir pēc iespējas mazāk mikrobu.
- **Ja Jūs pieskarsieties notīrītajam gumijas aizbāznim, uz tā var nokļūt mikrobi no Jūsu pirkstiem.**



2. Pievienojiet flakona adapteri • Noplēsiet aizsarguzlīmi no flakona adaptera iepakojuma. Ja aizsarguzlīme ir vaļā vai bojāta, flakona adapteri nedrīkst lietot. Neizņemiet flakona adapteri no aizsargiepakojuma. Ja Jūs pieskarsieties flakona adaptera galam, uz tā var nokļūt mikrobi no Jūsu pirkstiem.	
• Novietojiet flakonu uz līdzenas un cietas virsmas. • Apgrīziet aizsargiepakojumu otrādi un piestipriniet flakona adapteri flakonam. Pēc piestiprināšanas neatvienojiet flakona adapteri no flakona.	
• Ar īkšķi un rādītājpirkstu viegli uzspiediet aizsargiepakojumam, kā parādīts attēlā. Noņemiet flakona adaptera aizsargiepakojumu. Neatraujiet flakona adapteri no flakona, ņemot nost aizsargiepakojumu.	
3. Pievienojiet virzuļa kātu un šļirci • Satveriet virzuļa kātu aiz platā gala un izņemiet no ārējā iepakojuma. Ja Jūs pieskarsieties virzuļa kāta sānu malām vai tā vītnei, uz tiem var nokļūt mikrobi no Jūsu pirkstiem. • Nekavējoties pievienojiet virzuļa kātu šļircei, pulksteņrādītāja virzienā skrūvējot to pilnšļirces virzulī, līdz sajūtat pretestību.	

• Nolauziet pilnšļirces aizsargvāciņu liecot uz leju, kamēr tas nolūzt perforētajā vietā. • Ja Jūs pieskarsieties šļirces galam, kas bija nosepts ar aizsargvāciņu, uz tā var nokļūt mikrobi no Jūsu pirkstiem. Ja šļirces aizsargvāciņš ir vaļīgs vai tā nav, pilnšļirci nedrīkst lietot.	
• Stingri pieskrūvējiet pilnšļirci flakona adapterim, griežot, līdz sajūtat pretestību.	
4. Izšķīdiniet pulveri šķīdinātājā • Turiet pilnšļirci nedaudz ieslīpi uz flakonu leju. • Spiežot virzuļa kātu, ievadiet visu šķīdinātāju flakonā.	
• Neatvelkot virzuļa kātu, viegli pagroziet flakonu, līdz pulveris ir izšķīdis. Nekratiet flakonu, jo tas izraisīs saputošanos. • Pārbaudiet sagatavoto šķīdumu. Tam jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz iedzeltenam, bez redzamām daļiņām. Ja pamanāt daļiņas vai krāsas izmaiņas, nelietojiet to. Šādā gadījumā ņemiet jaunu iepakojumu.	
Refixia ieteicams izlietot nekavējoties pēc šķīduma sagatavošanas. Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, tas var nebūt sterils un iespējama infekcijas rašanās. Ja sagatavoto Refixia šķīdumu neizlieto nekavējoties, tas jāizlieto 4 stundu laikā, ja tiek glabāts istabas temperatūrā (līdz 30°C), un 24 stundu laikā, ja tiek glabāts ledusskapī (2°C – 8°C). Sagatavotais šķīdums ir jāuzglabā flakonā. Nedrīkst sasaldēt sagatavoto Refixia šķīdumu un nedrīkst uzglabāt to šļircēs. Sargāt sagatavoto Refixia šķīdumu no gaismas.	



Ja ar vienu flakonu nepietiek, lai nodrošinātu nepieciešamo devu, atkārtojiet **A** līdz **J** procedūru ar papildus flakoniem, flakonu adapteriem un pilnšļircēm, līdz ir iegūta nepieciešamā deva.

- **Pārliecinieties, ka virzuļa kāts ir līdz galam nospiests.**
 - **Pagrieziet šļirci tā, lai flakona vāciņš būtu vērsts uz leju.**
 - **Atlaidiet virzuļa kātu un ļaujiet tam slidēt uz leju, līdz sagatavotais šķīdums piepilda šļirci.**
 - **Nedaudz pavelciet virzuļa kātu uz leju, lai ievilkto šļircē visu sagatavoto šķīdumu.**
 - **Ja vajadzīga tikai daļa no sagatavotā šķīduma, izmantojiet šļirces skalu, lai atbilstoši ārsta vai medmāsas norādījumiem ievilkto šļircē attiecīgo šķīduma daudzumu.**
- Ja kādā brīdī šļircē izveidojas gaisa burbuļi, ievadiet gaisu atpakaļ flakonā.
- Turot flakonu ar vāciņu uz leju, **viegli uzsitiet pa šļirci**, lai gaisa burbuļi pārvietotos uz augšu.
 - **Lēnām spiediet virzuļa kātu, līdz izzūd visi gaisa burbuļi.**



- **Noskrūvējiet flakona adapteri kopā ar flakonu no šļirces.**
- Ja Jūs pieskarsieties šļirces galam, uz tā var nokļūt mikrobi no Jūsu pirkstiem.**



5. Injicējiet sagatavoto šķīdumu

Tagad Refixia ir gatavs ievadišanai vēnā.

- Injicējiet sagatavoto šķīdumu atbilstoši ārsta vai medmāsas norādījumiem.
- Injicējiet šķīdumu lēni 1 līdz 3 minūtēs.
- Nejauciet Refixia kopā (nelietojiet maisījuma) ar citiem intravenozi ievadāmiem infūziju šķīdumiem vai zālēm.

Refixia injicēšana ar intravenozu (i.v.) katetru ar bezadatu savienotājiem

Brīdinājums: pilnšļirce ir izgatavota no stikla un paredzēta lietošanai ar tipveida *Luer-Lock* (vītnes) savienotājiem. Daži intravenozo katetru bezadatu savienotāji ar iekšēju konusu nav saderīgi ar

pilnšļircēm. Šādas nesaderības gadījumā var tikt traucēta zāļu ievadīšana un/vai tikt bojāts bezadatu savienotājs.

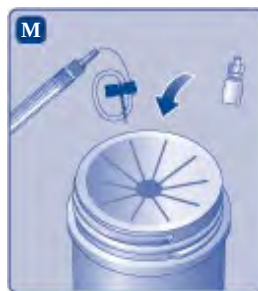
Šķīduma ievadīšana pa centrālo venozo pieejas ierīci (CVPI), piemēram, centrālo venozo katetru vai zemādā:

- Ievērojiet tīrību un nodrošiniet bezmikrobu (aseptisku) vidi. Ievērojiet ārsta vai medmāsas sniegtos norādījumus par pareizu savienotāja un CVPI lietošanu.
- Injicēšanai CVPI var būt nepieciešama sterila 10 ml plastmasas šļirce, lai ievilktu sagatavoto šķīdumu. Tas jā dara nekavējoties pēc darbībām, kas attiecas uz "J" attēlu.
- Ja CVPI pirms vai pēc Refixia ievadīšanas ir jāskalo, izmantojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml šķīdumu injekcijām.

Likvidēšana

- **Pēc injekcijas drošā veidā izmetiet** visu neizlietoto Refixia šķīdumu, šļirci un infūzijas komplektu, flakonu un flakona adapteri un citus izlietotos materiālus, ievērojot farmaceita sniegtos norādījumus.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos.



Neizjauciet aprīkojumu pirms izmešanas atkritumos.

Neizmantojiet materiālus atkārtoti.