**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 jebkādām 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 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Refixia 2000 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 injekciju šķīduma satur apmēram 125 SV bēta nonakoga pegola.

Refixia 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1000 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)\*.

Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur apmēram 250 SV bēta nonakoga pegola.

Refixia 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 2000 SV bēta nonakoga pegola (*nonacogum beta pegolum*)\*.

Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur apmēram 500 SV bēta nonakoga pegola.

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

Aktivitāte (starptautiskās vienībās) ir noteikta, izmantojot Eiropas Farmakopejas vienas fāzes asinsreces testu. Refixia īpatnējā aktivitāte ir aptuveni 152 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.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Vienā flakonā ir mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija.

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 no 12 gadu vecuma ar B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

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

Iepriekš neārstēti pacienti

Refixia drošums un efektivitāte, lietojot iepriekš neārstētiem pacientiem, līdz šim nav pierādīta.

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 pārsniedza 15% (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktu).

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, Cephascreen), 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 atsauces 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 faktora preparātiem. 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 preparātu 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 divkāršu 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. |

*Ķirurģiskas 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 pusaudžiem (12-18 gadi) ir tāda pati kā pieaugušajiem: 40 SV/kg ķermeņa masas. Bērniem vecumā līdz 12 gadiem vēl nav pierādīts Refixia drošums ilgtermiņā.

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 kāmju proteīniem.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipersensitivitātes reakcijas

Lietojot Refixia, iespējamas alerģiska tipa hipersensitivitātes reakcijas. Zāles satur nelielu daudzumu kāmju 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 (rDNA) saturošu zāļu atkātotas lietošanas, jāpārliecinās, 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 trombožu vai diseminētās intravaskulārās koagulācijas (DIK) risku ir jānodrošina trombožu 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

Refixia nav indicēts lietošanai bērniem (līdz 12 gadiem). Iepriekš minētie brīdinājumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan pusaudžiem (12-18 gadi).

Refixia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā flakonā - būtībā tās ir nātriju nesaturošas zāles.

Zāļu lietošanas reģistrēšana

Stingri ieteicams ik reizi, kad pacientam tiek ievadīts Refixia, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un ievadīto zāļu sēriju.

**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 par IX faktora ietekmi. Tā kā sievietēm B hemofilija sastopama reti, nav pieredzes ar IX faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti periodā. Tāpēc grūtniecības un laktācijas periodā IX faktoru drīkst lietot tikai absolūtu indikāciju gadījumā.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Refixia neietekmē 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, karstums 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 kāmja 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 preparāti. 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 klasifikācija un terminoloģija).

Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), 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 vīrieši ar vidēji smagu līdz smagu B hemofiliju (170 pacientgadus).

**3. tabula. Klīniskajos pētījumos konstatēto nevēlamo blakusparādību biežums**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Nevēlamā blakusparādība** | **Biežums** |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Paaugstināta jutība  Anafilakse  Inhibitori | Retāk  Nav zināmi  Nav zināmi |
| Sirds funkcijas traucējumi | Paātrināta sirdsdarbība | Retāk |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša | Bieži |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Nieze\* | Bieži |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Nogurums  Karstuma viļņi  Reakcijas injekcijas vietā\*\* | Bieži  Retāk  Bieži |

\*Termins “nieze” attiecas gan uz vispārēju niezi, gan ausu niezi.

\*\*Reakcijas injekcijas vietā: sāpes injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, tūska injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā un izsitumi injekcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pašreiz notiekošā pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem anafilakse pēc Refixia lietošanas laika ziņā attīstījās ciešā saistībā ar IX faktora inhibitoru veidošanos. Nav pietiekamu datu, kas sniegtu informāciju par inhibitoru sastopamības biežumu iepriekš neārstētiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Refixia ir indicēts lietošanai pacientiem no 12 gadu vecuma. Iepriekš ārstētiem pieaugušajiem un pusaudžiem (12-18 gadi) netika novērotas Refixia drošuma profila atšķirības.

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) 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, IX asins koagulācijas faktors, 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, atšķeļas, 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

Pabeigtajā klīnisko pētījumu programmā tika veikts viens 1. fāzes pētījums un četri 3. fāzes, daudzcentru, nekontrolēti pētījumi.

*Profilakse*

54 pacienti no visām vecuma grupām tika ārstēti ar profilaktisku devu 40 SV/kg nedēļā. 23 (43%) no šiem pacientiem nenovēroja asiņošanas epizodes.

*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).

Vidējais (starpkvartiļu intervāls) kopējais asiņošanas biežums gadā (ABG) 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).

Svarīgi ņemt vērā, ka dažādu faktora koncentrāciju un dažādu klīnisko pētījumu ABG nav salīdzināms.

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

Refixia lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam nav indicēta (skatīt 4.2. apakšpunktā informāciju par lietošanu pediatriskā populācijā). Tika veikt pētījums, kurā piedalījās 25 iepriekš ārstēti pediatriskie pacienti (vecumā no 0–12 gadiem), kuri saņēma profilaktisko devu 40 SV/kg vienreiz nedēļā.

Bērniem 0–12 gadu vecumā vidējais (starpkvartiļu intervāls) asiņošanas biežums gadā bija 1,0 (0,00; 2,06) un spontānas asiņošanas biežums - 0,00 (0,00; 0,00).

Asiņošanas ārstēšanā pediatriskajiem pacientiem kopējais asiņošanas sekmīgas novēršanas rādītājs (rezultāts novērtēts kā izcils vai labs) bija 93% (39 no 42 asiņošanas epizodēm) un 36 (86%) no šīm asiņošanas epizodēm tika novērstas ar 1 Refixia injekciju, bet 5 (12%) — ar 2 Refixia injekcijām.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pētījuma par Refixia lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem turpmāku veikšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

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 vērējumu skalu — izcila, laba, viduvēja vai slikta hemostāze. Kopējais asiņošanas sekmīgas novēršanas rādītājs (rezultāts novērtēts kā izcils vai labs) bija 93% (551 no 591). No 597 ārstētajām asiņošanas epizodēm, kuras novēroja 79 (75%) no 105 pacientiem, 521 (87%) asiņošanas epizodes izdevās novērst ar 1 Refixia injekciju un 60 (10%) — ar 2 Refixia injekcijām.

Asiņošanas 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

Trīs pētījumos, no kuriem viens bija ķirurģijas pētījums, kopā tika pētītas 15 apjomīgas un 26 nelielas ķirurģiskas procedūras (pacientu vecums 13–56 gadi). Pētījumos Refixia hemostatisko efektivitāti apstiprināja 100% sekmīgais rezultāts 15 apjomīgās ķirurģiskās procedūrās. Visas novērtētās nelielās ķirurģiskās procedūras noritēja veiksmīgi.

Konkrētā ķirurģijas pētījumā tika veikta efektivitātes analīze13 apjomīgām operācijām, kas tika veiktas 13 iepriekš ārstētiem pusaudžiem 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 ar B hemofilijas pacientiem (IX faktors ≤2%). Tika analizēti plazmas paraugi ar vienas fāzes asinsreces testu.

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

**4. tabula. Refixia (40 SV/kg) līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskie rādītāji pusaudžiem un pieaugušajiem (ģeometriskais vidējais (VK%))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **FK rādītājs** | **13–17 gadi  N=3** | **≥18 gadi  N=6** |
| Eliminācijas pusperiods (t1/2) (stundas) | 103 (14) | 115 (10) |
| Stāvokļa pakāpeniska uzlabošanās (SU) (SV/ml uz SV/kg) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| 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) (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 5. tabulā. Refixia lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam nav indicēta.

**5. tabula. Vienas Refixia devas (40 SV/kg) farmakokinētiskie rādītāji 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 (t1/2) (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 ievadīšanas (SV/ml) | 0,08 (16) | 0,11 (19) | 0,15 (60) | 0,17 (31) |

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.

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 6. 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. Refixia lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam nav indicēta.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0–6 gadi N=12** | **7–12 gadi N=13** | **13–17 gadi N=9** | **18–65 gadi**  **N=20** |
| 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) |

\* 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 (ĶMI 18,5–24,9 kg/m2) un 10 pacientiem bija liekais svars (ĶMI 25–29,9 kg/m2). Pacientiem ar normālu ķermeņa masu un pacientiem ar lieko svaru acīmredzamas farmakokinētisko īpašību atšķirības netika atklātas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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 (3750 SV/kg), kas 90 reizes pārsniedz cilvēkiem rekomendēto devu (40 SV/kg). Trīci izraisošie 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 pataloģiskām 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 (44–56%) un fēcēs (28–50%). Saskaņā ar modelētajiem datiem, kas iegūti, izmantojot žurkām novērotos terminālos eliminācijas pusperiodus (15–49 dienas) audu izkliedes pētījumos, 40 kDa polietilēnglikola (PEG) grupa līdzsvara koncentrāciju visos cilvēka audos sasniedz pēc 1–2 gadu ilgas ārstēšanas.

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

Nātrija hlorīds

Histidīns

Saharoze

Polisorbāts 80

Mannīts

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Sālsskābe (pH korekcijai)

Šķīdinātājs

Histidīns

Ūdens injekcijām

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Sālsskābe (pH korekcijai)

**6.2. Nesaderība**

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

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērtā veidā

2 gadi. Uzglabāšanas laikā Refixia drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Ja zāles izņemtas no ledusskapja, tās nedrīkst ievietot ledusskapī atkārtoti. Lūdzu, atzīmējiet uz zāļu ārējā iepakojuma laiku, kad sākta uzglabāšana istabas temperatūrā.

Pēc šķīduma sagatavošanas

Sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot ledusskapī (2°C – 8°C), un 4 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (≤30°C).

Mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ, zāles ir jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. 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 (≤30°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C) — ilgāk par 24 stundām, ja vien šķīduma sagatavošana netika veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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

Uzglabāt oriģinālā 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, 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.

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

**II PIELIKUMS**

**A. BIOLOĢISKI 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**

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

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.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**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 atjaunotajos RPP.

Papildināts 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**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARĶĒJUMA 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, sālsskābe

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sālsskābe

**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**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Uzglabāt oriģinālā 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**

Sērija

**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 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

*Nonacogum beta pegolum*

rekombinants IX koagulācijas faktors

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Pulveris: 1000 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 250 SV/ml pēc sagatavošanas)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

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

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sālsskābe

**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**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Uzglabāt oriģinālā 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**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 1000 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 1000 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**

1000 SV

**6. CITA**

Novo Nordisk A/S

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kastīte**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Refixia 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

*Nonacogum beta pegolum*

rekombinants IX koagulācijas faktors

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Pulveris: 2000 SV bēta nonakoga pegola (aptuveni 500 SV, pēc sagatavošanas)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Pulveris:

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

Šķīdinātājs: histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sālsskābe

**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**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Ja zāles tiek uzglabātas istabas temperatūrā, tās nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī

Datums, kad izņemtas no ledusskapja: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Uzglabāt oriģinālā 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**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Refixia 2000 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 2000 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**

2000 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 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

**Refixia 2000 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 jebkādām 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 un ir rekombinants IX koagulācijas faktora preparāts ar ilgstošu iedarbību. IX faktors ir organismā dabiski ražota olbaltumviela, kas palīdz apturēt asiņošanu.

**Kādam nolūkam Refixialieto**

Refixia ir zāles, ko lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem no 12 gadu vecuma ar B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu).

Pacientiem ar B hemofiliju ir IX faktora deficīts vai ir traucēta tā iedarbība. Refixia aizstāj šo trūkstošo vai nepilnvērtīgo IX faktoru un sekmē recekļu veidošanos asiņošanas vietā. Asiņošanas laikā asinīs esošais Refixia aktivējas un veido IX faktoru.

**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 kāmju olbaltumiem.

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Alerģiskas reakcijas un inhibitoru veidošanās**

Retos gadījumos pēc Refixia lietošanas vat 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 ārstēšana. Ārsts arī var veikt Jums asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums neveidojas IX faktora inhibitori (neitralizējošas antivielas) pret zālēm, jo inhibitoru veidosšanās var būt saistīta ar alerģiskām reakcijām. Veidojoties antivielām, ja tiks turpināta ārstēšana ar IX faktoru, 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.

Ja Jums neizdodas apturēt asiņošanu vai tās apturēšanai ir ievērojami jāpalielina Refixia lietošanas biežums vai deva, nekavējoties pastāstiet ārstam. Ārsts Jums veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu, vai jums neizveidojās inhibitori (neitralizējošas antivielas) pret Refixia. Inhibitoru veidošanās risks ir lielāks, ja Jūs iepriekš neesat ārstēts ar IX faktora zālēm, piemēram, 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 riska faktors, piemēram, augsts asinsspiediens, aptaukošanās vai smēķēšana.

**Nieru darbības traucējumi (nefrotiskais sindroms)**

Lietojot lielu IX faktora devu B hemofilijas pacientiem ar IX 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 zāles.

**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, vaicājiet ārstam.

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

**Asiņošanas profilakse**

Refixia 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 injekcijas ievadīšanas biežumu.

**Asiņošanas ārstēšana**

Refixia 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 tikai pusaudžiem (no 12 gadu vecuma). Ieteicamā deva pusaudžiem arī tiek aprēķināta saistībā ar ķermeņa masu un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

**Refixia lietošanas veids**

Refixia 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, jautājiet ārstam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

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

Lietojot šīs zāles, iespējamas 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 alerģiskas 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).

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

**Biežas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

• izsitumi (pruritus),

• alerģiskas reakcijas injekcijas vietā,

• slikta dūša,

• liels nogurums.

**Retākas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

• alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutība). Šīs reakcijas var būt smagas un dzīvībai bīstamas (anafilaktiska reakcija)

• paātrināta sirdsdarbība,

• karstuma viļņi.

**Blakusparādības, kuru biežums nav zināms** (no pieejamajiem datiem biežumu nevar noteikt)

• neitralizējošas antivielas (inhibitori).

**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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) 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 “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Refixia drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika posmu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 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 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. 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 apkārtējo vidi.

**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, 1000 SV vai 2000 SV bēta nonakoga pegola, kas pēc atšķaidīšanas ar histidīna šķīdinātāju attiecīgi atbilst aptuveni 125 SV/ml, 250 SV/ml vai 500 SV/ml.

• Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, histidīns, saharoze, polisorbāts 80, mannīts, nātrija hidroksīds un sālsskābe.

• Sterilā šķīdinātāja sastāvdaļas ir histidīns, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds un sālsskābe.

**Refixia ārējais izskats un iepakojums**

• Refixia ir pieejams kā pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (500 SV, 1000 SV vai 2000 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 tas jāizšķīdina pilnšļircē iepildītajā šķīdinātājā. 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). | |
|  | |
| **1. Sagatavojiet flakonu un šļirci**  • **Paņemiet vajadzīgo Refixiaiepakojumu skaitu.**  • **Pārbaudiet derīguma termiņu.**  • **Pārbaudiet zāļu nosaukumu, stiprumu un iepakojuma krāsu**, lai pārliecinātos, 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.**  • **Apgrieziet 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 nosegts 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 lejā.  • **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, 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 slīdēt uz leju**, līdz sagatavotais šķīdums piepilda šļirci.  • **Nedaudz pavelciet virzuļa kātu uz leju**, lai ievilktu šļircē visu sagatavoto šķīdumu.  • **Ja vajadzīga tikai daļa no sagatavotā šķīduma, izmantojiet šļirces skalu, lai atbilstoši ārsta vai medmāsas norādījumiem ievilktu 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 ievadīšanai vēnā.  • Injicējiet sagatavoto šķīdumu atbilstoši ārsta vai medmāsas norādījumiem.  • Injicējiet šķīdumu lēni 1 līdz 3 minūtēs.  • Nejauciet Refixia kopā (nelietojiet maisījumā) 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 jādara 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.** | |