

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refixia 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Refixia 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de nonacog beta pegol* 500 UI.
După reconstituire, 1 ml de Refixia conține aproximativ nonacog beta pegol 125 UI.

Refixia 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de nonacog beta pegol* 1000 UI.
După reconstituire, 1 ml de Refixia conține aproximativ nonacog beta pegol 250 UI.

Refixia 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de nonacog beta pegol* 2000 UI.
După reconstituire, 1 ml de Refixia conține aproximativ nonacog beta pegol 500 UI.

Refixia 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de nonacog beta pegol* 3000 UI.
După reconstituire, 1 ml de Refixia conține aproximativ nonacog beta pegol 750 UI.

*factorul IX recombinant uman, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant, conjugat covalent cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa.

Potența (UI) este determinată conform Farmacopeei Europene folosind testul de coagulare monofazic. Activitatea specifică a Refixia este de aproximativ 144 UI/mg proteină.

Refixia este un factor IX uman recombinant (rFIX) purificat cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa atașat selectiv la glicani specifici N-legați în peptida de activare rFIX. După activarea Refixia, peptida activatoare incluzând fragmentul de polietilenglicol 40kDa se scindează părăsind molecula de factor IX nativ activată. Nu sunt utilizați aditivi de proveniență umană sau animală în cultura celulelor, în purificarea, conjugarea sau formularea Refixia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă sau aproape albă.

Solventul este limpede și incolor.

pH: 6,4.

Osmolalitate: 272 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX).

Refixia poate fi utilizat pentru toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

Nu este necesară monitorizarea de rutină a activității factorului IX pentru ajustarea dozei. În programul studiului clinic, ajustarea dozei nu a fost efectuată. La toate categoriile de pacienți, indiferent de vârstă, au fost înregistrate valori medii $\geq 15\%$ ale concentrației plasmatice minime a factorului IX la starea de echilibru, pentru detalii vezi pct. 5.2.

Din cauza interferenței polietilenglicolului (PEG) în testul de coagulare monofazic cu diverși reactivi aPTT, se recomandă utilizarea unui test cromogenic (de exemplu, Rox Factor IX sau Biophen) atunci când este necesară monitorizarea. Dacă nu este disponibil un test cromogenic, se recomandă utilizarea testului de coagulare monofazic cu un reactiv aPTT (de exemplu Cephascreen) calificat drept compatibil cu Refixia. Pentru medicamentele modificate de factor cu acțiune prelungită, este cunoscut faptul că rezultatele testului de coagulare monofazic sunt puternic influențate de reactivul aPTT și de standardul de referință utilizat. Pentru Refixia, anumiți reactivi vor cauza subestimarea (30–50%) activității acestuia, în timp ce majoritatea reactivilor care conțin siliciu vor cauza supraestimarea severă a activității factorului IX (cu peste 400%). De aceea, trebuie evitată utilizarea reactivilor pe bază de siliciu. Dacă nu este disponibilă local un test cromogenic sau un test de coagulare monofazic validat, se recomandă utilizarea unui laborator de referință.

Doze

Numărul de unități administrate de factor IX este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor IX. Activitatea plasmatică a factorului IX este exprimată fie sub formă procentuală (raportat la valoarea plasmatică normală la om) fie sub formă de unități internaționale (raportat la un standard internațional privind nivelul de factor IX în plasmă).

Profilaxia

40 UI/kg corp o dată pe săptămână.

Ajustarea dozelor și intervalele de administrare pot fi considerate în baza nivelelor atinse de FIX și a tendinței de sângerare individuale. Nivelurile minime atinse cu tratamentul de dozare săptămânal de 40 UI/kg sunt menționate la pct. 5.2.

Pacienților sub tratament profilactic care omit o doză li se recomandă să administreze doza în momentul descoperirii omisiunii și, ulterior, să continue regimul de administrare obișnuit, o dată pe săptămână. Trebuie evitată administrarea unei doze duble.

Tratamentul la nevoie

Doza și durata tratamentului de substituție depind de localizarea și severitatea sângerării, vezi tabelul 1 pentru recomandări pentru stabilirea dozelor în episoadele de sângerare.

Tabelul 1 Tratamentul episoadelor hemoragice cu Refixia

Intensitatea hemoragiei	Doza recomandată UI/kg de Refixia	Recomandări pentru stabilirea dozelor
Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau la nivelul cavității bucale. Hemartroză mai extinsă, sângerări musculare sau hematom.	40	Este recomandată o singură doză.
Hemoragii severe sau amenințătoare de viață.	80	Pot fi administrate doze suplimentare de 40 UI/kg.

Intervenții chirurgicale

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica locală. Recomandările generale sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2 Tratamentul cu Refixia în intervențiile chirurgicale

Tipul procedurii chirurgicale	Doza recomandată UI/kg corp	Recomandări pentru stabilirea dozelor
Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracții dentare.	40	Pot fi administrate doze suplimentare, dacă este necesar.
Intervenții chirurgicale majore.	80	Doză preoperator.
	40	Luați în considerare două doze repetate de 40 UI/kg (la intervale de 1–3 zile) în prima săptămână după intervenția chirurgicală. Datorită timpului de înjumătățire lung al Refixia, frecvența de administrare în perioada după intervenția chirurgicală poate fi crescută la una pe săptămână după prima săptămână, până la oprirea sângerării și vindecare.

Copii și adolescenți

Dozele recomandate la copii sunt identice cu cele pentru adulți (pentru detalii privind recomandarea la copii și adolescenți, vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Refixia se administrează prin injecție intravenoasă în bolus, timp de câteva minute, după reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă cu solventul de histidină. Viteza de administrare trebuie să fie stabilită în funcție de nivelul de confort al pacientului, până la o viteză maximă de injectare de 4 ml/minut.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

În cazul auto-administrării sau administrării de către îngrijitor, este necesar un instructaj adecvat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Reacție alergică cunoscută la proteinele provenite de la hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

În cazul utilizării Refixia pot să apară reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține cantități reziduale de proteine provenite de la hamster. În cazul în care apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate inclusiv urticarie, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul în care se instalează șocul, se vor aplica intervențiile medicale standard pentru tratamentul acestuia.

Inhibitori

După tratamentul repetat cu medicamente care conțin factorul IX de coagulare uman, pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea de anticorpi neutralizanți (inhibitori), care ar trebui să fie cuantificați în unități Bethesda (UB), utilizând teste biologice corespunzătoare.

În literatura de specialitate există raportări care arată o corelație dintre apariția unui inhibitor de factor IX și reacțiile alergice. De aceea, se recomandă evaluarea pacienților care manifestă reacții alergice în vederea depistării apariției de inhibitori. Ar trebui remarcat faptul că pacienții cu inhibitori ai factorului IX pot prezenta un risc crescut de anafilaxie la o administrare ulterioară de factor IX.

Din cauza riscului de reacții alergice la medicamente care conțin factor IX, administrarea inițială de factor IX ar trebui, în conformitate cu hotărârea medicului curant, să fie efectuată sub supraveghere medicală acolo unde se poate efectua o îngrijire medicală adecvată în cazul apariției reacțiilor alergice.

În cazul nivelelor de activitate FIX reziduale există un risc de interferență la efectuarea testului Bethesda Nijmegen modificat pentru depistarea apariției inhibitorilor. De aceea, pentru a asigura detectarea unui titru mic de inhibitori, o etapă de preîncălzire sau spălarea este recomandată.

Trombembolism

Din cauza riscului potențial de complicații trombotice, supravegherea clinică pentru depistarea semnelor precoc de tromboză și coagulopatie de consum trebuie inițiată cu o testare biologică adecvată în cazul administrării acestui produs la pacienți cu afecțiuni hepatice, la pacienți în post-operator, la nou-născuți sau la pacienți cu risc de fenomene trombotice sau CID. În fiecare dintre aceste situații, trebuie luat în considerare raportul dintre beneficiul tratamentului cu Refixia și riscurile acestor complicații.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovasculari preexistenți, terapia de substituție cu FIX poate crește riscul cardiovascular.

Complicații datorate cateterului

Dacă injectarea se face prin dispozitivul de acces venos central (DAVC) se va lua în considerare riscul de complicații datorate utilizării DAVC inclusiv infecții locale, bacteriemie și tromboze la locul de injectare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile prezentate se referă atât la copii cât și la adulți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. În cazul în care tratamentul presupune utilizarea mai multor flacoane, trebuie luat în considerare conținutul total de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale medicamentelor care conțin factor IX de coagulare uman (ADNr) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu factor IX asupra funcției de reproducere la animale. Ținând cont de frecvența rară a hemofiliei B la femei, nu există experiență referitoare la utilizarea factorului IX în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul IX nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este clar indicat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Refixia nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, hiperemie facială, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate, în cazuri rare, asociate cu administrarea de medicamente care conțin factor IX recombinant și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc). În anumite cazuri, aceste reacții au evoluat către anafilaxie severă, iar acestea s-au produs în asociere temporală strânsă cu dezvoltarea inhibitorilor de factor IX (vezi și pct. 4.4). Sindromul nefrotic a fost raportat în urma încercării de inducere a toleranței imune la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice.

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi la proteinele provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Este posibil ca pacienții cu hemofilie B să dezvolte anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva factorului IX. Apariția acestora se manifestă sub forma răspunsului clinic nesatisfăcător. În astfel de cazuri se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

Există un risc potențial de episoade tromboembolice după administrarea de medicamente care conțin factorul IX, cu un risc mai mare pentru preparatele cu puritate scăzută. Utilizarea medicamentelor care conțin factor IX cu puritate scăzută a fost asociată cu cazuri de infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolie pulmonară. Utilizarea medicamentelor care conțin factor IX cu puritate înaltă, cum este Refixia, a fost rar asociată cu asemenea reacții adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este alcătuit conform cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termen preferat).

Frecvența a fost evaluată conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În studiile clinice efectuate și aflate în desfășurare, un număr de 115 pacienți tratați anterior (PTP) și 50 de pacienți netratați anterior (PUP), cu hemofilie B moderată sau severă au fost expuși la tratament cu Refixia timp de 434 ani-pacient.

Tabelul 3 Frecvența reacțiilor adverse în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului IX	Frecvente*
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate Reacție anafilactică	Frecvente Frecvente*
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit** Erupție cutanată	Frecvente Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală Bufeuri Reacții la locul injectării***	Frecvente Mai puțin frecvente Frecvente

* Frecvență bazată pe incidența la pacienții netratați anterior (PUP) în studii clinice (N=50).

**Prurit include termenii prurit și prurit auricular.

***Reacțiile la locul injectării includ durere la locul injectării, durere la locul administrării în perfuzie, tumefiere la locul injectării, eritem la locul injectării și erupție cutanată la locul injectării.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Inhibarea factorului IX și reacțiile anafilactice nu au fost observate la pacienții tratați anterior (PTP) și prin urmare, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe un studiu în curs de desfășurare, ce include 50 de pacienți netratați anterior (PUP). În acest studiu, inhibarea factorului IX a apărut la 4/50 (8%) și reacția anafilactică a apărut la 1/50 (2%) ducând la clasificarea acestor evenimente ca fiind frecvente. Cazul de reacție anafilactică a apărut la un pacient care a dezvoltat, de asemenea, inhibare a factorului IX.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost raportate supradozaje de până la 169 UI/kg. Nu s-au raportat simptome asociate cu supradozajul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare sangvină IX, codul ATC: B02BD04.

Mecanism de acțiune

Refixia este un factor IX uman recombinant (rFIX) purificat cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa conjugat la proteină. Greutatea moleculară medie a Refixia este de aproximativ 98 kDa și greutatea moleculară a fragmentului de proteină singur este de 56 kDa. La activarea Refixia, peptida de activare, incluzând fragmentul de polietilenglicol de 40 kDa, este scindată, lăsând molecula de factor IX nativ activată.

Factorul IX este o glicoproteină cu un singur lanț. Este un factor de coagulare dependent de vitamina K și este sintetizat în ficat. Factorul IX este activat de către factorul XIa și de complexul factor VII/factor tisular. Factorul IX activat, în combinație cu factorul VIII activat, activează factorul X. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină permițând formarea unui tromb hemostatic. Hemofilia B este o coagulopatie ereditară transmisă X-linkat cauzată de niveluri scăzute ale factorului IX și care provoacă sângerări

profunde la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane fie în urma unor traumatisme accidentale sau asociate intervențiilor chirurgicale. Terapia de substituție duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de factor IX, care permite corectarea temporară a deficitului de factor și corectarea tendinței de producere a sângerărilor.

Eficacitate clinică

Programul studiului clinic finalizat a inclus un studiu de fază 1 și cinci studii de faza 3 multicentrice, necontrolate. Toți pacienții au avut hemofilie B severă (nivelul factorului IX < 1%) sau moderat severă (nivelul factorului IX $\leq$ 2%).

De notat faptul că rata anualizată de hemoragii (RAH) nu este comparabilă între diferite concentrate de factori și între studii clinice diferite.

Profilaxie

O sută unu dintre pacienții tratați anterior și pacienții netratați anterior, din toate grupele de vârstă au fost tratați cu o doză profilactică săptămânală de 40 UI/kg, iar 40 (40%) dintre acești pacienți nu au avut episoade de sângerare (vezi detalii mai jos).

Studiu pivot

Studiul pivot a inclus pacienți tratați anterior (PTP), respectiv 74 adolescenți (13–17 ani) și adulți (18–65 de ani). Studiul a inclus un braț cu tratament deschis, la cerere, cu tratament timp de aproximativ 28 de săptămâni, și două brațe de tratament profilactic, cu randomizare simplu orb, la o doză de 10 UI/kg sau 40 UI/kg, o dată pe săptămână, timp de aproximativ 52 de săptămâni. Atunci când se compară tratamentul cu doza de 10 UI/kg cu tratamentul cu doza de 40 UI/kg, rata de sângerare anualizată pentru pacienții din brațul 40 UI/kg s-a dovedit a fi cu 49% mai mică decât rata de sângerare (Î 95%; 5%; 73%) la pacienții din brațul cu 10 UI/kg ($p < 0,05$).

Valoarea mediană (intervalul interquartil, IQR) totală a ratei anualizate a hemoragiilor (RAH) la pacienți (cu vârste cuprinse între 13–65 ani) tratați cu o doză profilactică de 40 UI/kg o dată pe săptămână a fost 1,04 (0,00; 4,01), în timp ce RAH post-traumatică a fost de 0,00 (0,00; 2,05), RAH articulare a fost de 0,97 (0,00; 2,07) și RAH spontane a fost de 0,00 (0,00; 0,99).

În acest studiu pivot la pacienții adolescenți și adulți, au existat 70 de episoade hemoragice neașteptate la 16 din 29 de pacienți incluși în brațul profilactic cu doză de 40 UI/kg. Rata generală de succes terapeutic în hemoragiile neașteptate a fost de 97,1% (67 din 69 hemoragii evaluate). În total 69 (98,6%) din 70 episoade de sângerare au fost tratate cu o injecție. Episoadele hemoragice au fost tratate cu Refixia în doză de 40 UI/kg în cazul hemoragiilor ușoare sau moderate.

Dintre 29 de pacienți adulți și adolescenți tratați, 13 pacienți cu 20 de articulații țintă au fost tratați timp de un an, cu o doză profilactică săptămânală de 40 UI/kg. Optsprezece din aceste 20 de articulații (90%) nu au mai fost considerate articulații țintă la sfârșitul studiului.

Tratament la nevoie

În studiul pivot a existat un braț non-randomizat, în care 15 pacienți au fost tratați într-un regim la nevoie, cu o doză de 40 UI/kg pentru sângerările ușoare sau moderate și 80 UI/kg pentru sângerările severe. Rata generală de succes (definită ca fiind excelentă sau bună) pentru tratamentul sângerărilor a fost de 95%, cu 98% dintre episoadele hemoragice tratate cu una sau două injecții.

Copii și adolescenți

Pacienți tratați anterior (PTP)

Eficacitatea și siguranța Refixia pentru tratamentul profilactic al sângerărilor au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, deschis, necontrolat, cu un singur braț. În faza principală a studiului efectuat la

pacienți copii și adolescenți tratați anterior (PTP), la 25 de pacienți înscriși inițial la vârsta de 0 până la 12 ani s-a administrat profilactic de rutină a Refixia 40 UI/kg o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni. Pacienții au fost împărțiți în două grupe de vârstă; 12 pacienți având vârsta între 0 și 6 ani și 13 pacienți având vârsta între 7 și 12 ani la momentul semnării consimțământului în cunoștință de cauză. Douăzeci și doi de pacienți au continuat până la faza de extensie la doza profilactică, 12 dintre aceștia ajungând până la 8 ani de tratament profilactic de rutină. Datorită duratei lungi a studiului, mai mulți pacienți au depășit grupele de vârstă și 10 pacienți care au fost înrolați inițial cu vârsta ≤ 6 ani au contribuit, de asemenea, la datele din categoria de vârstă 7-12 ani. Principalele rezultate ale eficacității la pacienții cu vârsta ≤ 12 ani, separați de faza principală și de extensie, sunt sumarizate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rata anualizată de hemoragii (RAH) în studiu clinic efectuat la pacienți copii și adolescenți tratați anterior PTP– Faza principală & Faza de extensie – grupe de vârstă actuale

	Faza principală		Faza de extensie	
Vârsta pacientului*	≤ 6 ani N=12	7-12 ani N=14	≤ 6 ani N=10	7-12 ani N=20
Perioada medie de tratament (ani)	0,86	0,92	2,39	3,09
RAH total				
Valoarea medie estimată a distribuției Poisson (95%II)	0,97 (0,50; 1,89)	2,10 (1,34; 3,30)	1,05 (0,65; 1,69)	0,58 (0,21; 1,64)
Valoarea mediană (IQR)	0,00 (0,00; 1,99)	2,00 (0,00; 3,02)	0,00 (0,00; 1,65)	0,15 (0,00; 1,29)

*Unii pacienți au contribuit la datele aferente ambelor grupe de vârstă.

Pentru faza principală și de extensie a studiului evaluate împreună, valoarea mediană globală/valoarea medie estimată a distribuției Poisson a RAH a fost 0,55/1,02 (II 95: 0,68; 1,54) la pacienții cu vârsta ≤ 6 ani și 0,52/0,84 (II 95%: 0,41; 1,75) la pacienții cu vârsta de 7-12 ani. Valoarea mediană /valoarea estimată a distribuției Poisson a RAH a fost 0/0,2 (II 95%: 0,09; 0,47) și 0/0,23 (II 95%: 0,05; 0,96) pentru sângerările spontane, precum și 0,53/0,82 (II 95%: 0,53; 1,23) și 0,33/0,56 (II 95%: 0,25; 1,27) pentru sângerările traumatice la pacienții cu vârsta ≤ 6 ani și, respectiv, la pacienții cu vârsta de 7 - 12 ani. Succesul tratamentului (definit ca răspuns excelent sau bun) a fost încheiat pentru 88,6% și respectiv, pentru 93,7% din episoadele de sângerare care au apărut în timpul profilaxiei la pacienții cu vârsta ≤ 6 ani și, respectiv, la pacienții cu vârsta de 7-12 ani. Cinci din 25 de pacienți (20%) nu au prezentat nicio sângerare pe parcursul studiului. Consumul mediu anual pentru profilaxie a fost de 2208,6 (DS: 78,8) UI/kg și 2324,8 (DS: 83,3) UI/kg pentru pacienții cu vârsta ≤ 6 ani și respectiv pentru pacienți cu vârsta 7-12 ani. La doi pacienți au avut patologie de tip articulații țintă la momentul inițial, care a fost considerată remisă în timpul fazei principale. Niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat manifestări noi de tip articulații țintă în cadrul studiului.

Pacienți netratați anterior (PUP)

Eficacitatea și siguranța Refixia pentru tratamentul profilactic al sângerărilor au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, deschis, multicentric, necontrolat, cu un singur braț. În faza principală a studiului efectuat la pacienți copii și adolescenți netratați anterior (PUP), la 47 din 50 de pacienți cu vârsta < 6 ani s-a administrat doza de 40 UI/kg o dată pe săptămână, iar 38 de pacienți au continuat faza de extensie. Principalele rezultate ale eficacității, separate de faza principală și de extensie, sunt sumarizate în tabelul 5.

Tabelul 5: Rata anualizată de hemoragii (RAH) în studiu clinic efectuat la pacienți copii și adolescenți netratați anterior PUP – Faza principală & Faza de extensie

	Faza principală N=47	Faza de extensie N=38
Perioada medie de tratament (ani)	0,75	2,23
RAH total		
Valoarea medie estimată a distribuției Poisson (II 95%)	0,82 (0,34 ; 1,98)	0,58 (0,35 ; 0,96)
Valoarea mediană (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,00 (0,00 ; 0,88)

Valoarea mediană globală a RAH a fost 0 pentru episoadele spontane, traumatice și hemoragice articulare. Pentru faza principală și de extensie a studiilor, RAH mediană/estimată a distribuției Poisson a fost de 0,25/0,65 (ÎI 95%: 0,34; 1,25) pentru PUP privind profilaxia. RAH estimată prin distribuție Poisson pentru sângerările spontane și traumatice au fost de 0,14 (ÎI 95%: 0,05; 0,43) și, respectiv, 0,2 (ÎI 95%: 0,05; 0,81) pe toată perioada de studiu (RAH mediane au fost 0 pentru ambele). 46,8% dintre PUP nu au prezentat evenimente hemoragice. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți nu a dezvoltat manifestări de tip articulații țintă în cadrul studiului. Rata generală de succes (definită ca excelentă sau bună) pentru tratamentul sângerărilor la pacienții netratați anterior a fost de 96% (135 din 140). Dintre cele 140 de sângerări tratate observate la 34 (68%) din 50 de pacienți, 124 (89%) dintre sângerări au fost rezolvate cu 1 injecție și 13 (9%) dintre sângerări au fost rezolvate cu 2 injecții cu Refixia.

Eficacitatea hemostatică generală

Episoadele hemoragice au fost tratate cu Refixia în doză de 40 UI/kg pentru hemoragiile ușoare și moderate sau în doză de 80 UI/kg pentru hemoragiile severe, când o hemoragie a fost evaluată ca severă. O evaluare globală a eficacității hemostatice a fost efectuată de către pacient sau de îngrijitor (în cazul tratamentului la domiciliu) sau de către investigatorul de la centrul de studiu (în cazul tratamentului efectuat sub supraveghere medicală), folosind o scală cu 4 puncte: excelentă, bună, moderată sau slabă.

Rata globală de succes (definită ca fiind excelentă sau bună) pentru tratamentul sângerărilor la pacienții tratați anterior a fost de 92% (626 din 683). Din cele 677 de sângerări tratate observate la 84 (80%) din cei 105 pacienți, 590 (86%) dintre sângerări au fost rezolvate cu 1 injecție și 70 (10%) dintre sângerări au fost rezolvate cu 2 injecții cu Refixia.

Rata de succes și doza necesară pentru tratamentul episoadelor hemoragice au fost independente de localizarea sângerării. Rata de succes pentru tratamentul episoadelor hemoragice a fost, de asemenea, independentă de cauza hemoragiei: traumatică sau spontană.

Intervenții chirurgicale

În trei studii clinice, dintre care unul a fost un studiu clinic dedicat intervențiilor chirurgicale, au fost incluse în total 15 intervenții chirurgicale majore și 26 minore (pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 56 de ani). Efectul hemostatic al Refixia în timpul intervenției chirurgicale a fost confirmat cu o rată de succes de 100% în cele 15 intervenții chirurgicale majore din studiile clinice. Toate intervențiile chirurgicale minore evaluate au fost efectuate cu succes.

Într-un studiu clinic dedicat intervențiilor chirurgicale, analiza eficacității a inclus 13 intervenții chirurgicale majore efectuate la 13 pacienți adulți și adolescenți tratați anterior. Procedurile au inclus 9 intervenții ortopedice, 1 intervenție gastrointestinală și 3 intervenții în sfera cavității bucale. Pacienții au primit 1 injecție preoperator de 80 UI/kg în ziua intervenției chirurgicale și postoperator injecții de 40 UI/kg. O doză preoperatorie de 80 UI/kg de Refixia a fost eficientă și niciunul dintre pacienți nu a necesitat administrarea unor doze suplimentare în ziua intervenției chirurgicale. În perioada postoperatorie în Zilele 1 până la 6 și în Zilele 7 până la 13, numărul median de doze suplimentare de 40 UI/kg administrate a fost de 2,0 și, respectiv, 1,5. Consumul mediu total de Refixia în timpul și după intervenția chirurgicală a fost de 241 UI/kg (interval: între 81 și 460 UI/kg).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Refixia are un timp de înjumătățire prelungit în comparație cu factorul IX nemodificat. Toate studiile de farmacocinetică cu Refixia au fost efectuate la pacienți cu hemofilie B tratați anterior (factor IX $\leq 2\%$). Analiza probelor plasmatice a fost realizată prin intermediul testului de coagulare într-o singură etapă.

Parametri farmacocinetici la starea de echilibru pentru adolescenți și adulți sunt prezentați în tabelul 6.

Tabelul 6 Parametri farmacocinetici la starea de echilibru ai Refixia (40 UI/kg) la (PTP), adolescenți și adulți (medie geometrică (CV))

Parametru FC	13–17 ani N=3	≥18 ani N=6
Timp de înjumătățire ($t_{1/2}$) (ore)	103 (14)	115 (10)
Recuperare crescătoare (RC) (UI/ml per UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Aria de sub curbă (ASC) _{0-168 ore} (UI*ore/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/oră/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Timp mediu de persistență (TMP) (ore)	144 (15)	158 (10)
Volum de distribuție (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Activitatea factorului IX la 168 ore după administrarea dozei (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = clearance-ul ajustat la greutatea corporală; Recuperare crescătoare = recuperarea crescătoare la 30 minute după administrarea dozei, Volumul de distribuție = volumul de distribuție ajustat la greutatea corporală la starea de echilibru. CV = coeficient de variație.

Toți pacienții evaluați în sesiunea farmacocinetică la starea de echilibru au avut niveluri de activitate ale factorului IX peste 0,24 UI/ml la 168 de ore după administrarea dozei, cu o doză săptămânală de 40 UI/kg.

Parametri farmacocinetici corespunzători unei doze unice de Refixia în funcție de vârstă sunt prezentați în tabelul 7.

Tabelul 7 Parametri farmacocinetici corespunzători unei doze unice de Refixia (40 UI/kg) la PTP în funcție de vârstă (medie geometrică (CV%))

Parametru FC	0–6 ani N=12	7–12 ani N=13	13–17 ani N=3	≥18 ani N=6
Timp de înjumătățire ($t_{1/2}$) (ore)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Recuperare crescătoare (RC) (UI/ml per UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Aria de sub curbă (ASC) _{inf} (UI*ore/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (ml/oră/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Timp mediu de persistență (TMP) (ore)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volum de distribuție (Vss) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)

Parametru FC	0–6 ani N=12	7–12 ani N=13	13–17 ani N=3	≥18 ani N=6
Activitatea factorului IX la 168 ore după administrarea dozei (UI/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = clearance-ul ajustat la greutatea corporală; Recuperare crescătoare = recuperarea crescătoare la 30 minute după administrarea dozei, Volumul de distribuție = volumul de distribuție ajustat la greutatea corporală la starea de echilibru. CV = coeficient de variație.

Așa cum era de așteptat, clearance-ul ajustat la greutatea corporală la pacienții copii și adolescenți a fost mai mare comparativ cu adulții. Nu a fost necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți în studiile clinice.

Valorile medii minime la starea de echilibru sunt prezentate în tabelul 8; bazat pe toate determinările efectuate înainte de administrarea dozei, prelevate la fiecare 8 săptămâni la starea de echilibru pentru toți pacienții aflați în tratament cu o doză de 40 UI/kg administrată o dată pe săptămână.

Tabelul 8 Valorile medii minime* de Refixia (40 UI/kg) la starea de echilibru

	0–6 ani N=12	7–12 ani N=13	13–17 ani N=9	18–65 ani N=20
Valorile medii minime estimate de factor IX UI/ml (Î 95%)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)

* Valorile minime de factor IX = activitatea factorului IX determinată înainte de administrarea următoarei doze săptămânale (între 5 și 10 zile după dozare) la starea de echilibru.

Parametri farmacocinetici au fost investigați la 16 pacienți adulți și adolescenți, dintre care 6 au avut o greutate normală (IMC 18,5–24,9 kg/m²) și 10 au fost supraponderali (IMC 25–29,9 kg/m²). Nu au existat diferențe aparente în ceea ce privește profilul farmacocinetic între pacienții cu greutate normală și cei supraponderali.

În studiul efectuat la pacienți copii și adolescenți tratați anterior (PTP), la starea de echilibru, media concentrațiilor factorului IX înainte de următoarea doză a fost în intervalul de hemofilie ușoară (adica 0,05 – 0,4 UI/ml), independent de vârstă.

În studiul efectuat la pacienți copii și adolescenți netratați anterior (PUP), media estimată înainte de următoarea doză a fost de 0,15 UI/ml la pacienții cu vârsta < 6 ani, adică în intervalul de hemofilie ușoară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu de neurotoxicitate juvenilă a fost efectuat la animale pentru a evalua neurotoxicitatea potențială a Refixia atunci când a fost administrat intravenos 120-1200 UI/kg/de două ori pe săptămână la șobolanii masculi imaturi, de la vârsta de 3 până la 13 săptămâni (corespunzând vârstei de 2 până la 16 ani la om), urmată de o perioadă de 13 săptămâni fără tratament. Dozele au fost de 6-60 de ori mai mari decât doza clinică săptămânală de 40 UI/kg. Polietilenglicolul (PEG) a fost detectat prin colorarea imunohistochimică în plexul coroid, hipofiză, organe eludriculare și neuroni motori cranieni. Administrarea Refixia la șobolanii juvenili nu a dus la efecte funcționale sau patologice, măsurate prin teste neurocomportamentale/neurocognitive, inclusiv activitatea motorie, funcția senzorială, învățarea și memoria, precum și creșterea, maturizarea sexuală și fertilitatea.

Într-un studiu de toxicitate după doze repetate la maimuțe, s-au observat tremurături ușoare și tranzitorii ale corpului la 3 ore după administrare și care s-au calmat într-o oră. Aceste tremurături ale corpului s-au observat la doze mari de Refixia (3750 UI/kg), care reprezintă o doză de 90 de ori mai mare față de doza recomandată la om (40 UI/kg). Nu a fost identificat niciun mecanism care să explice apariția acestui tremor. Tremorul nu a fost raportat în studiile clinice.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc pentru om pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologice și a studiilor de toxicitate după doze repetate la șobolani și maimuță.

În studii de toxicitate după doze repetate la șobolan și la maimuță, polietilenglicol (PEG) 40 kDa a fost detectat prin colorarea imunohistochimică în celulele epiteliale ale plexului coroid din creier. Această constatare nu a fost asociată cu leziuni tisulare sau semne clinice anormale.

În studiile de distribuție și excreție la șoarece și șobolan, fragmentul legat de polietilenglicol (PEG) 40 kDa din Refixia s-a demonstrat că este larg distribuit și este eliminat din organe și excretat prin plasmă în urină (42–56%) și fecale (28–50%). Pe baza modelelor timpilor de înjumătățire (15–49 zile) din studiile de distribuție tisulară la șobolan, fragmentul legat de polietilenglicol (PEG) 40 kDa va atinge nivelul stării de echilibru în toate țesuturile umane în 1–4,5 ani de tratament.

Ratele de expunere pentru PEG în plexul coroidian, măsurate la animale la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) comparativ cu expunerea clinică anticipată la PEG, au variat de la 5 ori în studiul de neurotoxicitate la șobolani tineri la 6 ori în studiul de toxicitate după doze repetate de 26 săptămâni la șobolani adulți.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al Refixia, sau studii pentru a determina efectele Refixia asupra genotoxicității, fertilității, dezvoltării sau studii asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Clorură de sodiu

Histidină

Sucroză (E 473)

Polisorbat 80 (E 433)

Manitol (E 421)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E 524)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E 507)

Solvent:

Histidină

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E 524)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E 507)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau reconstituit cu alte soluții pentru perfuzie în afară de solventul histidină furnizat.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere:

30 luni. Pe durata perioadei de valabilitate, Refixia poate fi păstrat la o temperatură de până la 30°C o perioadă neîntreruptă care să nu depășească 1 an. După scoaterea de la frigider, medicamentul nu trebuie introdus din nou la frigider. Notați pe cutie data la care începe păstrarea medicamentului la temperatura camerei.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru un interval de 24 de ore în condițiile păstrării la frigider (2°C – 8°C) și de 4 ore în condițiile păstrării la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$), protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după reconstituire și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 4 ore în condițiile păstrării la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) sau 24 de ore la frigider (2°C – 8°C), cu excepția cazurilor în care reconstituirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Păstrați medicamentul reconstituit în flaconul de sticlă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare la temperatura camerei și condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține:

- 1 flacon de sticlă (de tip I) cu pulbere și dop de cauciuc clorobutil
- 1 adaptor steril pentru flacon în vederea reconstituirii
- 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent histidină prevăzută cu opritor (polipropilenă), un piston de cauciuc (bromobutil) și un vârf de protecție cu dop (bromobutil)
- 1 tijă pentru piston (polipropilenă).

Mărimea ambalajului este 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Refixia se administrează intravenos după ce pulberea este reconstituită folosind solventul din seringă. După reconstituire, soluția are un aspect limpede și incolor, până la ușor gălbui, fără particule vizibile. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie examinat vizual pentru a observa prezența unor particule și modificări de culoare. Nu utilizați soluțiile cu aspect opalescent sau care prezintă depuneri de particule. Păstrați medicamentul reconstituit în flaconul de sticlă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, consultați prospectul.

Viteza de administrare trebuie să fie determinată în funcție de nivelul de confort al pacientului, până la o viteză maximă de injectare de 4 ml/minut.

Este necesar un set de administrare în perfuzie (tubulatură și ac-fluture), tampoane cu alcool sterile, tifon și plasturi. Aceste materiale nu sunt furnizate în ambalajul Refixia.

Se va respecta întotdeauna tehnica aseptică.

Eliminare

După injectare, eliminați în condiții de siguranță seringă cu setul de perfuzare și flaconul cu adaptorul pentru flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK 2880 Bagsværd
Danemarca

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 iunie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Danemarca

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a investiga efectele posibile ale acumulării de PEG în plexul coroid din creier și în alte organe/țesuturi, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare derivând dintr-un registru al pacienților hemofilici, conform unui protocol agreat.	Depunerea rezultatelor studiului: Q2 -2028

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refixia 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol
(factor de coagulare recombinant IX)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Pulbere: nonacog beta pegol 500 UI (aproximativ 125 UI/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorură de sodiu, histidină, sucroză, polisorbat 80, manitol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: histidină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, tijă pentru piston și adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intravenoasă, după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) o perioadă neîntreruptă de până la 1 an. Nu trebuie introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei

Data scoaterii din frigider: _____

A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1193/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Refixia 500 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Refixia 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refixia 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol
(factor de coagulare recombinant IX)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Pulbere: nonacog beta pegol 1000 UI (aproximativ 250 UI/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorură de sodiu, histidină, sucroză, polisorbat 80, manitol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: histidină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, tijă pentru piston și adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intravenoasă, după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) o perioadă neîntreruptă de până la 1 an. Nu trebuie introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei

Data scoaterii din frigider: _____

A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1193/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Refixia 1000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Refixia 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă.

Nonacog beta pegol

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refixia 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol
(factor de coagulare recombinant IX)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Pulbere: nonacog beta pegol 2000 UI (aproximativ 500 UI/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorură de sodiu, histidină, sucroză, polisorbat 80, manitol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: histidină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, tijă pentru piston și adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intravenoasă, după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) o perioadă neîntreruptă de până la 1 an. Nu trebuie introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei

Data scoaterii din frigider: _____

A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1193/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Refixia 2000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Refixia 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refixia 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol
(factor de coagulare recombinant IX)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Pulbere: nonacog beta pegol 2000 UI (aproximativ 750 UI/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorură de sodiu, histidină, sucroză, polisorbit 80, manitol, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

Solvent: histidină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutia conține: 1 flacon cu pulbere, seringă preumplută cu 4 ml solvent, tijă pentru piston și adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intravenoasă, după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) o perioadă neîntreruptă de până la 1 an. Nu trebuie introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei

Data scoaterii din frigider: _____

A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1193/XXX

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Refixia 3000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Refixia 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

nonacog beta pegol

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Refixia

Soluție histidină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Refixia 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Refixia 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
nonacog beta pegol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Refixia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Refixia
3. Cum să utilizați Refixia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Refixia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Refixia și pentru ce se utilizează

Ce este Refixia

Refixia conține substanța activă nonacog beta pegol. Este un derivat al factorului IX cu acțiune de lungă durată. Factorul IX este o proteină care se află în mod natural în sânge și care ajută la oprirea sângerării.

Pentru ce se utilizează Refixia

Refixia este utilizat pentru tratarea și prevenirea episoadelor de sângerare la pacienți din toate grupele de vârstă, cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX).

La pacienții cu hemofilie B, factorul IX lipsește sau nu este funcțional. Refixia substituie acest factor IX lipsă sau nefuncțional și ajută la formarea cheagului de sânge la locul sângerării.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Refixia

Nu utilizați Refixia

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur că vi se aplică oricare dintre situațiile descrise mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Atenționări și precauții

Trasabilitate

Este important să păstrați evidența numărului seriei de fabricație a medicamentului Refixia. Prin urmare, de câte ori primiți un ambalaj nou de Refixia, înregistrați data și numărul seriei de fabricație (care se află înscrise pe ambalaj după LOT) și păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacțiile alergice și dezvoltarea inhibitorilor

Există un risc mic să dezvoltați o reacție bruscă și severă (de exemplu, reacție anafilactică) la Refixia. Oprii imediat injectarea și contactați imediat medicul dumneavoastră sau o unitate de urgențe medicale dacă aveți semnele unei reacții alergice, cum ar fi erupție cutanată, urticarie, vezicule, senzație de mâncărime la nivelul unor zone întinse ale pielii, înroșirea și/sau tumefierea buzelor, limbii, feței sau mâinilor, dificultăți la înghițire sau de respirație, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept, piele palidă și rece, bătăi rapide ale inimii, și/sau amețeli.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă trateze cu promptitudine pentru aceste reacții. Medicul dumneavoastră vă poate efectua de asemenea, un test de sânge pentru a verifica dacă ați dezvoltat inhibitori ai factorului IX (anticorpi de neutralizare) împotriva medicamentului dumneavoastră, deoarece inhibitorii pot să apară în asociere cu reacțiile alergice. Dacă aveți astfel de inhibitori, este posibil să prezentați un risc mai crescut de reacții alergice bruște și severe (de exemplu, reacție anafilactică), în timpul următorului tratament cu factor IX.

Din cauza riscului de reacții alergice la medicamente care conțin factor IX, tratamentul inițial cu Refixia ar trebui să fie efectuat într-o clinică medicală sau în prezența personalului medical, acolo unde se poate efectua o îngrijire medicală adecvată în cazul apariției reacțiilor alergice.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă hemoragia nu se oprește conform așteptărilor sau dacă trebuie să creșteți în mod semnificativ cantitatea de Refixia de care aveți nevoie pentru a opri sângerarea. Medicul dumneavoastră vă va face un test de sânge pentru a verifica dacă ați dezvoltat inhibitori (anticorpi neutralizanți) împotriva Refixia. Riscul de a dezvolta inhibitori este cel mai mare la persoanele care nu au mai fost tratate înainte cu medicamente care conțin factor IX, de obicei în cazul copiilor mici.

Cheaguri de sânge

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații se aplică în cazul dumneavoastră, deoarece există un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge în timpul tratamentului cu Refixia:

- ați suferit recent o intervenție chirurgicală
- suferiți de o altă afecțiune gravă, de exemplu boli de ficat, boli de inimă sau cancer
- aveți factori de risc pentru boli de inimă, de exemplu tensiune arterială crescută, obezitate sau fumat.

Afecțiuni renale (sindrom nefrotic)

Există un risc scăzut de dezvoltare a unei anumite boli de rinichi, denumită „sindrom nefrotic” în urma administrării unor doze crescute de factor IX la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice.

Probleme determinate de cateter

Dacă aveți montat un dispozitiv venos central (DAVC) este posibil să dezvoltați infecții sau cheaguri de sânge la nivelul locului de implantare a cateterului.

Refixia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alt medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Refixia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Refixia nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Refixia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. În cazul în care tratamentul presupune utilizarea mai multor flacoane, trebuie luat în considerare conținutul total de sodiu.

3. Cum să utilizați Refixia

Tratamentul cu Refixia va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie B. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cum trebuie să utilizați Refixia.

Medicul dumneavoastră va calcula doza potrivită pentru dumneavoastră. Doza va depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de scopul în care este utilizat medicamentul.

Prevenirea sângerării

Doza uzuală de Refixia este de 40 unități internaționale (UI) pe kg de greutate corporală. Aceasta este administrată injectabil, o dată pe săptămână. Medicul dumneavoastră poate alege altă doză sau poate schimba cât de des trebuie făcută injecția, în funcție de nevoile dumneavoastră.

Tratamentul sângerării

Doza uzuală de Refixia este de 40 unități internaționale (UI) pe kg de greutate corporală. În funcție de localizarea și severitatea sângerării, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare (80 UI pe kg corp) sau de injecții suplimentare. Discutați cu medicul dumneavoastră despre doza și numărul de injecții de care aveți nevoie.

Utilizarea la copii și adolescenți

Refixia poate fi utilizat la copii și adolescenți de toate vârstele. Doza necesară la copii și adolescenți este de asemenea, calculată în funcție de greutatea corpului și este aceeași doză cu cea necesară pentru adulți.

Cum se administrează Refixia

Refixia este disponibil sub formă de pulbere și solvent, care se prepară formând o soluție (reconstituire) și se injectează în venă. Vezi „Instrucțiuni de utilizare a Refixia” pentru mai multe informații.

Dacă utilizați mai mult Refixia decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Refixia decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă trebuie să creșteți în mod semnificativ cantitatea de Refixia de care aveți nevoie pentru a opri o sângerare, adresați-vă medicului dumneavoastră imediat. Pentru mai multe informații, consultați pct. 2 „Reacțiile alergice și dezvoltarea inhibitorilor”.

Dacă uitați să utilizați Refixia

Dacă uitați să luați o doză, injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă aveți dubii, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Refixia

Dacă ați oprit administrarea Refixia este posibil să nu mai fiți protejat de sângerări sau sângerarea actuală să nu se oprească. Nu opriți utilizarea Refixia fără a discuta acest aspect în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil ca în cazul utilizării acestui medicament să apară reacții alergice.

Dacă apar reacții alergice bruște și severe (de exemplu, reacții anafilactice), injectarea trebuie oprită imediat. Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau unei unități de urgențe medicale dacă aveți semnele unei reacții alergice severe (reacție anafilactică), cum ar fi:

- dificultăți la înghițire sau de respirație
- senzație de sufocare sau respirație șuierătoare
- senzație de apăsare în piept
- înroșirea și/sau umflarea buzelor, limbii, feței sau mâinilor
- erupție trecătoare pe piele, urticarie, vezicule, senzație de mâncărime
- piele palidă și rece, bătăi rapide ale inimii și/sau amețeli (tensiune arterială mică).

La copiii care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor IX, se pot forma frecvent (1 până la 10 pacienți) inhibitori (vezi pct. 2). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul poate înceta să funcționeze corect și copilul dumneavoastră poate prezenta sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse au fost observate la administrarea Refixia:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice (hipersensibilitate). Acestea pot deveni severe și pot pune viața în pericol (reacții anafilactice)
- senzație de mâncărime (prurit)
- reacții pe piele în zona de injectare
- senzație de rău (greață)
- senzație de oboseală
- erupție de culoare roșie pe piele
- copii care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor IX: anticorpi neutralizanți (inhibitori), reacții anafilactice.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- palpitații la nivelul inimii
- bufeuri

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Refixia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Refixia după data de expirare înscrisă pe etichetele de pe cutie, flacon și seringă preumplută după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Refixia poate fi scos din frigider o perioadă de până la 1 an și păstrat la temperatura camerei (până la 30°C). Notați pe cutie data la care Refixia este scos din frigider și păstrat la temperatura camerei. Acest nou termen de expirare nu trebuie să depășească cel menționat inițial pe cutie. Dacă medicamentul nu a fost utilizat înainte de noul termen de expirare, trebuie eliminat. După ce medicamentul a fost păstrat la temperatura camerei, nu trebuie introdus din nou la frigider.

Utilizați injecția imediat după prepararea soluției (reconstituire). Dacă nu puteți utiliza imediat, aceasta trebuie utilizată în următoarele 24 ore dacă este păstrat la frigider la temperaturi între 2°C – 8°C sau în următoarele 4 ore dacă este păstrat afară din frigider, la o temperatură maximă de 30°C.

Pulberea din flacon este o pulbere de culoare albă sau aproape albă. Nu utilizați pulberea dacă și-a modificat culoarea.

Soluția reconstituită va fi limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Nu utilizați soluția reconstituită dacă observați particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Refixia

- Substanța activă este nonacog beta pegol (factorul IX de coagulare uman pegilat (ADNr)). Fiecare flacon de Refixia conține o cantitate nominală de 500 UI, 1000 UI, 2000 UI sau 3000 UI nonacog beta pegol, corespunzător la aproximativ 125 UI/ml, 250 UI/ml, 500 UI/ml respectiv 750 UI/ml, după reconstituirea cu solventul histidină.
- Celelalte componente ale pulberii sunt clorură de sodiu, histidină, sucroză, polisorbat 80, manitol, hidroxid de sodiu și acid clorhidric. Vezi paragraful 2 „Refixia conține sodiu”.
- Componentele solventului sterilizat sunt histidina, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.

Cum arată Refixia și conținutul ambalajului

- Refixia este disponibil în cutii care conțin pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (500 UI, 1000 UI, 2000 UI sau 3000 UI pulbere într-un flacon și 4 ml de solvent într-o seringă preumplută, o tija pentru piston și un adaptor pentru flacon – mărime de ambalaj de 1).
- Pulberea este de culoare albă sau aproape albă iar solventul este limpede și incolor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a Refixia

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza Refixia.

Refixia este disponibil sub formă de pulbere. Înaintea injectării, o soluție trebuie să fie preparată (reconstituită) prin amestecarea pulberii cu solventul aflat în seringă. Solventul este soluția de histidină. Soluția reconstituită trebuie injectată în venă (injecție intravenoasă (i.v.)). Conținutul acestui ambalaj este conceput pentru reconstituirea și injectarea Refixia.

De asemenea, veți avea nevoie de un set de perfuzie (tubulatură și acul cu fluturaș), tampoane sterile cu alcool, tampoane de tifon și plasturi. Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul Refixia.

Nu folosiți echipamentul fără o pregătire corespunzătoare din partea medicului dumneavoastră sau a asistentei medicale.

Spălați-vă întotdeauna pe mâini și asigurați-vă că zona din jurul dumneavoastră este curată.

Când pregătiți și injectați medicamentul direct în venă, este important să **folosiți tehnica aseptică (curată și fără germeni)**. Tehnica incorectă poate introduce germeni care pot infecta sângele.

Nu deschideți ambalajul până nu sunteți pregătiți de folosire.

Nu utilizați echipamentul dacă acesta a fost scăpat pe jos sau este deteriorat. În locul acestuia, folosiți un produs nou.

Nu utilizați echipamentul dacă acesta este expirat. În locul acestuia, folosiți un produs nou. Data de expirare este tipărită pe ambalajul secundar, pe flacon, pe adaptorul de flacon și pe seringă preumplută.

Nu utilizați echipamentul dacă suspectați că acesta este contaminat. În acest caz, folosiți un produs nou.

Nu aruncați niciunul dintre aceste elemente decât după ce ați injectat soluția reconstituită.

Echipamentul este de unică folosință.

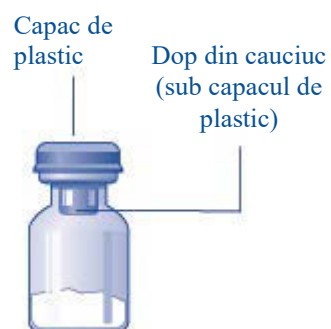
Conținut

Ambalajul conține:

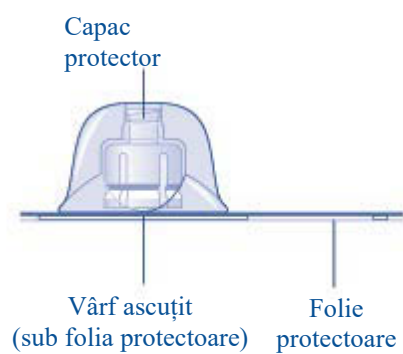
- 1 flacon cu pulbere Refixia
- 1 adaptor de flacon
- 1 seringă preumplută cu solvent
- 1 tijă pentru piston (situat sub seringă)

Prezentare generală

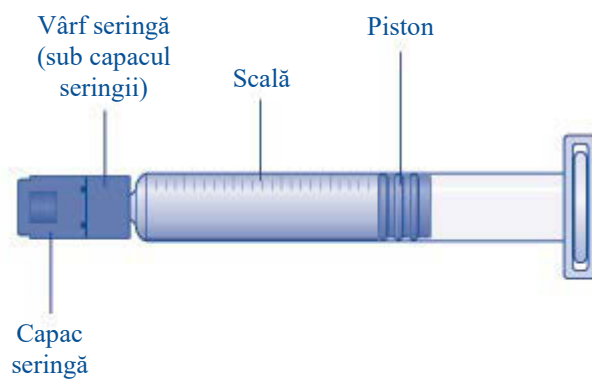
Flacon cu pulbere Refixia



Adaptor pentru flacon



Seringă preumplută cu solvent

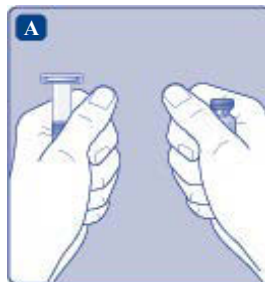


Tijă pentru piston



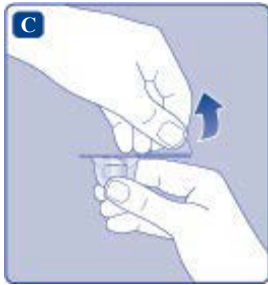
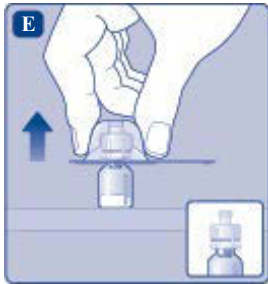
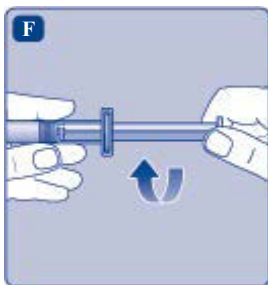
1. Pregătiți flaconul și seringă

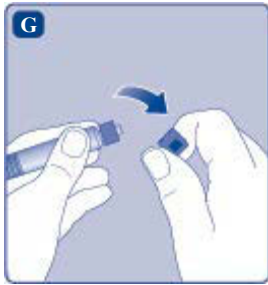
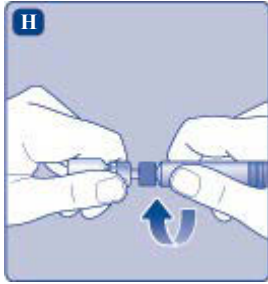
- **Pregătiți numărul de cutii de Refixia de care aveți nevoie.**
- **Verificați data de expirare.**
- **Verificați denumirea, concentrația și culoarea** înscrise pe ambalaj, pentru a fi sigur că acesta conține medicamentul corect.
- **Spălați-vă pe mâini** și uscați-le binefolosind un prosop curat sau uscător cu aer.
- Scoateți din cutie flaconul, adaptorul pentru flacon și seringă preumplută. **Lăsați tija pistonului neatinsă în cutie.**
- **Aduceți flaconul și seringă preumplută la temperatura camerei.** Puteți realiza aceasta ținând flacoanele în mâinile dumneavoastră până când simțiți că s-au încălzit.
- **Nu folosiți nicio altă modalitate de a încălzi flaconul și seringă preumplută.**



- **Scoateți capacul de plastic de pe flacon. În cazul în care capacul de plastic nu este bine închis sau lipsește, nu utilizați flaconul.**
- **Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon steril cu alcool** și lăsați-l să se usuce la aer timp de câteva secunde înainte de utilizare, pentru a minimiza riscul de contaminare.
- **Nu atingeți dopul din cauciuc cu degetele pentru că se pot transfera germeni.**



2. Fixați adaptorul pentru flacon • Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul de flacon. Dacă folia protectoare nu este complet sigilată sau este ruptă, nu folosiți adaptorul pentru flacon. Nu scoateți cu degetele adaptorul pentru flacon din capșonul de protecție. Dacă atingeți acul de pe adaptor, se pot transfera germeni de pe degetele dumneavoastră.	
• Poziționați flaconul pe o suprafață plată și solidă. • Întoarceți capacul protector, și fixați adaptorul de flacon pe flacon. Odată ce l-ați atașat, nu îndepărtați adaptorul din flacon.	
• Presați ușor capacul protector cu degetul mare și arătător cum este indicat în imagine. Îndepărtați capacul protector de pe adaptorul pentru flacon. Nu scoateți adaptorul din flacon când îndepărtați capacul protector.	
3. Atașați pistonul și seringă • Prindeți tija pistonului de capătul plat și scoateți-l din cutie. Nu atingeți laturile sau filetul pistonului. Dacă atingeți laturile sau filetul, germeni de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați. • Conectați imediat tija pistonului la capătul pistonului din seringă perumplută prin rotirea acesteia în sensul acelor de ceasornic până simțiți rezistență.	

• Îndepărtați capacul seringii de pe seringă preumplută prin îndoirea acestuia în jos până la ruperea perforațiilor. • Nu atingeți vârful seringii de sub capacul seringii. Dacă atingeți laturile sau filetul, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați. În cazul în care capacul seringii este desprins sau lipsește, nu folosiți seringă preumplută.	
• Răsuciți în siguranță seringă preumplută pe adaptorul pentru flacon până când simțiți rezistență.	
4. Reconstituiți pulberea cu solventul • Țineți seringă preumplută ușor înclinată orientată în jos spre flacon. • Apăsați pistonul pentru a injecta toată cantitatea de solvent în flacon.	
• Păstrați pistonul apăsat și rotiți ușor flaconul până când toată pulberea este dizolvată. Nu agitați flaconul, deoarece astfel se produce spumă. • Verificați soluția reconstituită. Aceasta trebuie să fie limpede și incoloră, până la ușor gălbuie, fără particule vizibile în soluție. Dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare, nu o folosiți. În acest caz, folosiți un ambalaj nou.	
Se recomandă folosirea Refixia imediat după reconstituire. Dacă se păstrează, este posibil ca medicamentul să nu mai fie steril și poate cauza infecții. Dacă nu puteți utiliza imediat soluția reconstituită de Refixia, aceasta trebuie utilizată în următoarele 4 ore dacă este păstrată la temperatura camerei (sub 30°C) și în următoarele 24 ore dacă este păstrată la frigider (2°C – 8°C). Păstrați medicamentul reconstituit în flacon. Soluția reconstituită de Refixia nu trebuie congelată sau păstrată în seringi. Păstrați soluția reconstituită de Refixia protejată de expunerea directă la lumină.	



Dacă doza recomandată dumneavoastră necesită mai mult de un flacon, repetați pașii A până la J cu flacoane suplimentare, adaptoare pentru flacon și seringi preumplute până atingeți doză necesară.

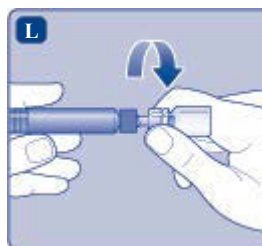
- **Țineți tija pistonului apăsată complet.**
- **Întoarceți seringă cu flaconul răsturnat.**
- **Nu mai apăsați pistonul și lăsați-l să revină** singur până când soluția reconstituită umple seringă.
- **Trageți pistonul ușor în jos** pentru a trage soluția reconstituită în seringă.
- **În cazul în care aveți nevoie doar de o parte din soluția reconstituită din flacon, folosiți gradațiile de pe seringă pentru a observa ce cantitate de soluție să extrageți din flacon, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**

Dacă, în orice moment, apare aer în seringă, injectați aerul înapoi în flacon.

- În timp ce țineți flaconul răsturnat, **loviți ușor seringă** pentru a permite bulelor de aer să se ridice la suprafață.
- **Împingeți pistonul încet** până ce seringă rămâne fără bule de aer.



- **Deșurubați adaptorul din flacon.**
- **Nu atingeți vârful seringii.** Dacă atingeți laturile sau filetul, germenii de pe degetele dumneavoastră pot fi transferați.



5. Injectați soluția reconstituită

Refixia este acum pregătit pentru a fi injectat în vena dumneavoastră.

- Injectați soluția reconstituită așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.
- Injectați încet timp de 1 până la 3 minute.
- Nu amestecați Refixia cu orice alta perfuzie intravenoasă sau alte medicamente.

Injectarea Refixia prin conectori pentru catetere intravenoase (i.v.) fără ace

Atenție: Seringa preumplută este din sticlă și este proiectată pentru a fi compatibilă cu conexiuni standard cu luer-lock. Unii conectori fără ac, care au un vârf intern, s-au dovedit a fi incompatibili cu aceste seringi preumplute. Această incompatibilitate poate să împiedice administrarea medicamentului și/sau să conducă la deteriorarea conectorului fără ac.

Injectarea soluției într-un dispozitiv de acces venos central (DAVC) cum este cateterul venos central sau un port subcutanat:

- Utilizați o tehnică curată, fără germeni (aseptică). Urmați instrucțiunile și recomandările medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru utilizarea corectă a conectorului și DAVC.
- Pentru injectarea prin DAVC este necesară o seringă de plastic, sterilă, de 10 ml, pentru aspirarea soluției reconstituite. Acest pas se efectuează imediat după pasul J.
- Dacă DAVC trebuie spălat înainte sau după injectarea Refixia, folosiți clorură de sodiu 9 mg/ml, soluție injectabilă.

Eliminare

- **După injectare, înlăturați în condiții de siguranță** toată cantitatea nefolosită a soluției Refixia, seringă cu sistemul de perfuzie, flaconul cu adaptor, și alte materiale reziduale conform instrucțiunilor de la farmacistul dumneavoastră.

Nu le aruncați împreună cu reziduurile menajere obișnuite.



Nu dezamblați echipamentul înaintea înlăturării.

Nu refolosiți echipamentul.