

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refixia 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Refixia 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE nonacog betapegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml Refixia cirka 125 IE nonacog betapegol.

Refixia 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE nonacog betapegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml Refixia cirka 250 IE nonacog betapegol.

Refixia 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE nonacog betapegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml Refixia cirka 500 IE nonacog betapegol.

Refixia 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IE nonacog betapegol*.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml Refixia cirka 750 IE nonacog betapegol.

*rekombinant human faktor IX fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og konjugeret kovalent til et 40 kDa polyethylenglycol (PEG).

Potensen (IE) er bestemt ved brug af den Europæiske Farmakopés 1-trins-koagulationstest. Den specifikke aktivitet af Refixia er cirka 144 IE/mg protein.

Refixia er en oprenset rekombinant human faktor IX (rFIX) med et 40 kDa polyethylenglycol (PEG), som er selektivt bundet til specifikke N-bundne glykaner i rFIX-aktiveringspeptidet. Efter aktivering af Refixia spaltes aktiveringspeptidet, inklusive 40 kDa polyethylenglycol-molekyledelen, fra og efterlader det native aktiverede faktor IX-molekyle. Den primære aminosyresekvens af rFIX i Refixia er identisk med Ala148 allel-formen af humant plasmaafledt faktor IX. Der anvendes ingen tilsætningsstoffer af human eller animalsk oprindelse i cellekulturen eller ved oprensning, konjugering eller formulering af Refixia.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til råhvidt.

Solvensen er klar og farveløs.

pH: 6,4.

Osmolalitet: 272 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).

Refixia kan bruges i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal foregå under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering af behandlingen

Rutinemæssig monitorering af faktor IX-aktivitetsniveauet med henblik på dosisjustering er ikke nødvendig. I det kliniske forsøgsprogram blev der ikke foretaget dosisjustering. Ved *steady state* blev der observeret gennemsnitlige dal (*trough*)-niveauer af faktor IX på $\geq 15\%$ i alle aldersgrupper, se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger.

Da polyethylenglycol (PEG) interfererer med forskellige aPTT-reagenser i 1-trins-koagulationsanalysen, anbefales det at anvende en kromogenanalyse (f.eks. Rox Factor IX eller Biophen), når monitorering er nødvendig. Hvis en kromogenanalyse ikke er tilgængelig, anbefales det at anvende en 1-trins-koagulationsanalyse med et aPTT-reagens, der er kvalificeret til brug ved Refixia (f.eks. Cephascreen). For modificerede langtidsvirkende faktorprodukter er det kendt, at resultaterne af 1-trins-koagulationsanalysen er stærkt afhængige af det aPTT-reagens og den referencestandard, der anvendes. Nogle reagenser vil medføre en underestimering (30-50%) for Refixia, mens de fleste silicaholdige reagenser vil medføre en markant overestimering af faktor IX-aktiviteten (over 400%). Silicaholdige reagenser bør derfor undgås. Hvis en kromogenanalyse eller en kvalificeret 1-trins-koagulationsanalyse ikke er tilgængelig lokalt, anbefales det at anvende et referencelaboratorium.

Dosering

Antal administrerede enheder af faktor IX udtrykkes i Internationale Enheder (IE), som er relateret til den nuværende gældende WHO-standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den internationale standard for faktor IX i plasma).

Profylakse

40 IE/kg legemsvægt en gang om ugen.

Justering af dosis og doseringsinterval kan overvejes på basis af opnået FIX-niveau og individuel blødningstendens. Det opnåede dal-niveau ved et dosisregime på 40 IE/kg en gang om ugen er opsummeret i pkt. 5.2.

Patienter, som får profylakse, og som glemmer en dosis, skal informeres om at tage dosis, når de opdager forglemmelsen, og derefter fortsætte deres sædvanlige doseringsplan med dosering en gang om ugen. De må ikke tage en dobbeltdosis.

Behandling ved behov

Dosis og substitutionsbehandlings varighed afhænger af blødningsstedet og blødningens sværhedsgrad. Se tabel 1 for doseringsvejledning ved blødningsepisoder.

Tabel 1 Behandling af blødningsepisoder med Refixia

Blødningsgrad	Anbefalet dosis IE/kg Refixia	Doseringsanbefaling
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning. Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	40	En enkelt dosis anbefales.
Svære eller livstruende blødninger.	80	Der kan gives yderligere doser på 40 IE/kg.

Kirurgi

Dosisniveau og doseringsinterval i forbindelse med kirurgi afhænger af indgrebet og den lokale praksis. Generelle anbefalinger findes i tabel 2.

Tabel 2 Behandling med Refixia i forbindelse med kirurgi

Type af kirurgisk indgreb	Anbefalet dosis IE/kg legemsvægt	Doseringsanbefaling
Mindre kirurgi, herunder tandudtrækning.	40	Der kan om nødvendigt gives yderligere doser.
Større kirurgi.	80	Præoperativ dosis.
	40	Overvej to gentagne doser på 40 IE/kg (i intervaller på 1-3 dage) i den første uge efter indgrebet. Som følge af den lange halveringstid af Refixia kan doseringshyppigheden i perioden efter det kirurgiske indgreb forlænges til en gang om ugen efter den første uge, indtil blødningen er standset, og heling er opnået.

Pædiatrisk population

Dosisanbefalingerne for børn er de samme som for voksne (for flere detaljer om pædiatriske patienter, se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Intravenøs anvendelse.

Refixia administreres som intravenøs bolusinjektion over flere minutter efter rekonstitution af pulveret med histidinsolvensen. Administrationshastigheden bør bestemmes ud fra patientkomfort med en maksimal injektionshastighed på 4 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

I tilfælde af selvadministration eller administration, der foretages af en omsorgsperson, er passende oplæring nødvendig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der er risiko for allergiske overfølsomhedsreaktioner med Refixia. Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner. Patienterne skal informeres om straks at afbryde behandling med præparatet, hvis symptomer på overfølsomhed optræder, og tage kontakt til deres læge. Patienterne skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hiven efter vejret, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock skal standardbehandling for shock følges.

Inhibitorer

Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-produkter skal patienterne monitoreres for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), som skal kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) ved hjælp af passende biologiske test.

Der har været rapporter i litteraturen, som viste en forbindelse mellem forekomsten af faktor IX-inhibitorer og allergiske reaktioner. Derfor skal patienter, der oplever allergiske reaktioner, undersøges for tilstedeværelse af en inhibitor. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX.

På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX-produkter bør de initiale administrationer af faktor IX foretages under lægeligt opsyn i henhold til den behandlende læges vurdering, med mulighed for korrekt behandling af allergiske reaktioner.

I tilfælde af residuelt FIX-aktivitetsniveau, er der risiko for interferens, når den Nijmegen-modificerede Bethesda-analyse udføres for at teste for inhibitorer. Derfor anbefales et forvarmningstrin eller en udvaskning for at sikre påvisning af inhibitorer med lav titre.

Tromboemboli

Da der er en potentiel risiko for trombotiske komplikationer, skal klinisk overvågning med passende biologiske test for tidlige tegn på trombotisk og konsumptiv koagulopati initieres, når præparatet administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til nyfødte børn eller til patienter med risiko for trombotiske fænomener eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). I

alle disse situationer skal fordelen ved behandling med Refixia vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med FIX øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

Hvis central venøs adgang (CVAD) er nødvendig, skal der tages højde for risikoen for komplikationer ved brug af centralt venekateter, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet.

Pædiatrisk population

De opførte advarsler og forholdsregler gælder for både børn og voksne.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Hvis der behandles med flere hætteglas, skal det totale natriumindhold overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med faktor IX. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili B hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af faktor IX under graviditet og amning. Faktor IX skal derfor kun anvendes på tvingende indikation under graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Refixia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan inkludere angioødem, brændende og stikkende fornemmelse ved infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, urticaria, hypotension, sløvhed, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hiven efter vejret) har i sjældne tilfælde været observeret med rekombinante faktor IX-produkter og kan i nogle tilfælde føre til svær anafylaksi (herunder shock). I nogle tilfælde er disse reaktioner progredieret til svær anafylaksi, og de er opstået i tæt tidsmæssig sammenhæng med udvikling af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Der er rapporteret nefrotisk syndrom efter forsøg på induktion af immuntolerans hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer og allergiske reaktioner i anamnesen.

Der har meget sjældent været observeret dannelse af antistoffer mod hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med hæmofili B kan danne neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig ved et utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter administration af faktor IX-produkter, og risikoen er større for præparater med lav renhed. Anvendelse af faktor IX-produkter med lav renhed er blevet forbundet med tilfælde af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venøs trombose og lungeemboli. Anvendelse af faktor IX-produkter med høj renhed såsom Refixia er sjældent forbundet med sådanne bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er opstillet i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og *Preferred Term Level*).

Hyppigheden er angivet efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

I alt 115 tidligere behandlede patienter (PTP'er) og 54 tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) med moderat eller svær hæmofili B blev eksponeret for Refixia i 543 patientår i alt i de afsluttede kliniske studier.

Tabel 3 Hyppigheden af bivirkninger i kliniske studier

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Faktor IX-hæmning	Almindelig*
Immunsystemet	Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion	Almindelig Almindelig*
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus** Udslæt	Almindelig Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Hedeture Reaktioner på injektionsstedet***	Almindelig Ikke almindelig Almindelig

* Hyppighed baseret på forekomst i PUP-studiet (N=54)

**Pruritus inkluderer termene pruritus og ørepruritus

***Reaktioner på injektionsstedet inkluderer smerter på injektionsstedet, smerter på infusionsstedet, hævelse på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet og udslæt på injektionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Faktor IX-hæmning og anafylaktiske reaktioner er ikke observeret hos PTP'er, og hyppighed er derfor baseret på et PUP-studie med 54 patienter. I dette studie forekom faktor IX-hæmning hos 4/54 (8%) og anafylaktisk reaktion hos 1/54 (2%), hvilket kategoriserede disse hændelser som almindelige. Tilfældet med anafylaktisk reaktion opstod hos en patient, der også udviklede faktor IX-hæmning.

Pædiatrisk population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være tilsvarende som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret overdosering på op til 169 IE/kg i kliniske studier. Der er ikke rapporteret nogen symptomer i forbindelse med overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, blodkoagulationsfaktor IX, ATC-kode: B02BD04.

Virkningsmekanisme

Refixia er oprenset rekombinant human faktor IX (rFIX) med et 40 kDa polyethylenglycol (PEG), som er konjugeret til proteinet. Den gennemsnitlige molekylvægt af Refixia er cirka 98 kDa, og molekylvægten af proteinmolekyledelen alene er 56 kDa. Ved aktivering af Refixia fraspaltes aktiveringspeptidet, herunder 40 kDa polyethylenglycol-molekyledelen, og det native aktiverede faktor IX-molekyle bliver tilbage.

Faktor IX er et enkeltkædet glykoprotein. Det er en vitamin K-afhængig koagulationsfaktor, der syntetiseres i leveren. Faktor IX aktiveres af faktor XIa og af faktor VII/vævsfaktorkompleks. Aktiveret faktor IX, i kombination med aktiveret faktor VIII, aktiverer faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner herefter fibrinogen til fibrin, og et koagel dannes. Hæmofili B er en kønsbunden arvelig koagulationssygdom, der skyldes nedsat niveau af faktor IX, og som indebærer kraftige blødninger i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et tilfældigt eller kirurgisk traume. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauet af faktor IX, hvorved faktormanglen midlertidigt udbedres, og blødningstendensen afhjælpes.

Klinisk virkning

Det kliniske forsøgsprogram omfattede et fase 1-studie og fem ikke-kontrollerede fase 3-multicenterstudier. Alle patienter havde svær (faktor IX-niveau <1%) eller moderat svær (faktor IX-niveau ≤2%) hæmofili B.

Det skal bemærkes, at den årlige blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

Profylakse

101 af de tidligere behandlede patienter og tidligere ubehandlede patienter på tværs af alle aldersgrupper blev behandlet med en ugentlig profylaktisk dosis på 40 IE/kg, og 40 (40%) af disse patienter havde ingen blødningsepisoder (se detaljer nedenfor).

Pivotalt studie

Det pivotale studie omfattede 74 unge (13-17 år) og voksne (18-65 år) tidligere behandlede patienter (PTP'er). Studiet omfattede en åben arm med behandling ved behov i cirka 28 uger og to arme med enkeltblindet randomisering til profylaktisk behandling med enten 10 IE/kg eller 40 IE/kg en gang om ugen i cirka 52 uger. Ved sammenligning af behandlingerne med 10 IE/kg og 40 IE/kg blev det konstateret, at den årlige blødningsrate for patienter i 40 IE/kg-armen var 49% lavere end blødningsraten (95% CI: 5%; 73%) for patienterne i 10 IE/kg-armen ($p < 0,05$).

Medianværdien (IQR) for den samlede ABR hos patienter (13-65 år), behandlet med en profylaktisk dosis på 40 IE/kg en gang om ugen var 1,04 (0,00; 4,01), mens ABR for traumer var 0,00 (0,00; 2,05), ABR for led var 0,97 (0,00; 2,07), og ABR for spontane blødninger var 0,00 (0,00; 0,99).

I dette pivotale studie med unge og voksne patienter var der 70 episoder med gennembrudsblødning hos 16 ud af 29 patienter i profylaksearmen med 40 IE/kg. Den samlede succesrate for behandling af gennembrudsblødninger var 97,1% (67 ud af 69 evaluerede blødninger). I alt 69 (98,6%) af de 70 blødningsepisoder blev behandlet med én injektion. Blødningsepisoder med let eller moderat blødning blev behandlet med 40 IE/kg Refixia.

Ud af 29 behandlede voksne og unge patienter blev 13 patienter med 20 *target joints* (led, der er særligt udsatte for gentagne blødninger) behandlet i et år med en ugentlig profylaktisk dosis på 40 IE/kg. 18 ud af disse 20 led (90%) blev ikke længere betragtet som *target joints* ved studiets afslutning.

Behandling ved behov

Det pivotale studie omfattede en ikke-randomiseret arm, hvor 15 patienter blev behandlet i et behovsregime med 40 IE/kg ved let eller moderat blødning og 80 IE/kg ved svær blødning. Den overordnede succesrate (defineret som 'meget god' eller 'god') for behandling af blødning var 95%, hvor 98% af blødningerne blev behandlet med en eller to injektioner.

Pædiatrisk population

Tidligere behandlede patienter (PTP'er)

Virksomheden og sikkerheden af Refixia til profylakse og behandling af blødninger blev evalueret i et åbent, enkeltarmet, ikke-kontrolleret fase 3-studie. I hovedfasen af det pædiatriske PTP-studie fik 25 patienter, initielt inkluderet i alderen 0 til 12 år, rutinemæssig profylaktisk administration af Refixia 40 IE/kg én gang ugentligt i 52 uger. Patienterne blev stratificeret i to aldersgrupper; 12 patienter var 0 til 6 år og 13 patienter var 7 til 12 år på tidspunktet for underskrivelsen af informeret samtykke. 22 patienter fortsatte i forlængelsesfasen, og ud af disse fik 12 patienter op til 8 års rutinemæssig profylaktisk behandling. De vigtigste virkningsresultater hos patienter ≤ 12 år inddelt efter hoved- og forlængelsesfase er opsummeret i tabel 4 ud fra alder ved randomisering.

Tabel 4: Årlig blødningsrate (ABR) i det pædiatriske PTP-studie – hoved- og forlængelsesfase

Patientens alder*	Hovedfase		Forlængelsesfase	
	≤ 6 år N=12	7-12 år N=13	≤ 6 år N=11	7-12 år N=11
Gennemsnitlig behandlingsperiode (år)	1,05	1,27	7,71	6,85
Total ABR				
Gennemsnitlig Poisson-estimat (95% CI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Median (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

På grund af den lange varighed af studiet overgik flere patienter til en anden aldersgruppe, og 10 patienter, der oprindeligt blev inkluderet som ≤ 6 år, bidrog også til aldersgruppen 7-12 år. I aldersgruppen 7-12 år overgik 10 patienter til aldersgruppen 13-17 år. Af disse overgik 3 patienter yderligere til aldersgruppen ≥ 18 år. Når man betragter den faktiske alder for hoved- og forlængelsesfasen af studiet tilsammen var det samlede mediane/Poisson-estimerede ABR 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) hos patienter ≤ 6 år og 0,52/0,92 (95% CI: 0,47; 1,78) hos patienter 7-12 år. Den mediane/Poisson-estimerede ABR var 0,00/0,20 (95% CI: 0,09; 0,47) og 0,00/0,22 (95% CI: 0,05; 0,92) for spontane blødninger samt 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) og 0,33/0,64 (95% CI: 0,31; 1,31) for traumatiske blødninger hos henholdsvis patienter ≤ 6 år og patienter 7-12 år. Behandlingssucces (defineret som meget god eller god respons) blev konkluderet for 88,6% og 92,0% af blødningsepisoder, der opstod under profylakse hos henholdsvis patienter ≤ 6 år og patienter 7-12 år. Fire ud af 25 patienter (16%) havde ingen blødninger under hele studiet. Det gennemsnitlige årlige forbrug af profylakse var 2.209,3 (SD: 79,3) IE/kg og 2.324,9 (SD: 83,5) IE/kg for henholdsvis patienter ≤ 6 år og patienter 7-12 år. 2 patienter havde *target joints* ved *baseline*, der blev bedømt som værende løste i hovedfasen. Ingen af patienterne udviklede nye *target joints* under studiet.

Tidligere ubehandlede patienter (PUP'er)

Virksomheden og sikkerheden af Refixia til profylakse og behandling af blødninger blev evalueret i et åbent, enkeltarmet ikke-kontrolleret fase-3 multicenter-studie. Af de 54 eksponerede patienter (< 6 år) gennemførte 47 patienter (87%) hovedfasen, og 42 patienter (77,8%) gennemførte forlængelsesfasen. De vigtigste virkningsresultater inddelt efter hoved- og forlængelsesfase er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5: Årlig blødningsrate (ABR) i det pædiatriske PUP-studie - hoved- og forlængelsesfase

	Hovedfase N=51	Forlængelsesfase N=46
Gennemsnitlig behandlingsperiode (år)	0,78	3,34
Total ABR		
Gennemsnitlig Poisson-estimat (95% CI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Median (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

Den samlede mediane ABR var 0,00 for spontane, traumatiske og blødningsepisoder i led i hovedfasen og 0,20 i forlængelsesfasen. For studiets hoved- og forlængelsesfase var det mediane/Poisson-estimerede ABR 0,33/0,71 (95% CI: 0,41; 1,22) for PUP'er i profylakse. De Poisson-estimerede ABR'er for spontane og traumatiske blødninger var henholdsvis 0,13 (95% CI: 0,05; 0,37) og 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98) gennem hele studieperioden (median ABR var 0 for begge). 47,8% af PUP'erne oplevede ingen blødningshændelser. Ingen af de pædiatriske patienter udviklede *target joints* under studiet. Ud af 200 blødninger blev 194 (97,0%) vellykket behandlet og opnåede et fremragende eller godt resultat, og 182 (91,0%) blev behandlet med en enkelt injektion. Af de 194 vellykkede behandlede blødninger behøvede 92,8% kun én injektion af Refixia for at få en vellykket behandling.

Samlet hæmostatisk virkning

Blødningsepisoder blev behandlet med 40 IE/kg Refixia ved lette eller moderate blødninger og med 80 IE/kg ved svære blødninger, hvor én blødning blev evalueret som svær. En samlet vurdering af den hæmostatiske virkning blev foretaget af patienten eller omsorgspersonen (ved hjemmebehandling) eller af forsøgsstedets investigator (ved behandling under supervision af sundhedspersonale) ved hjælp af en 4-punktskala med mulighederne 'meget god', 'god', 'moderat' eller 'dårlig'.

Den samlede succesrate (defineret som meget god eller god) for behandling af blødninger hos tidligere behandlede patienter var 91,6% (645 ud af 704). Af de 704 behandlede blødninger observeret hos 85 (80,9%) af de 105 patienter, blev 608 (86,4%) af blødningerne stoppet med 1 injektion, og 72 (10,2%) af blødningerne blev stoppet med 2 injektioner af Refixia.

Succesraten og den nødvendige dosis til behandling af blødningsepisoderne var uafhængige af blødningsstedet. Succesraten for behandling af blødningsepisoderne var ligeledes uafhængig af, om blødningen var af traumatisk eller spontan karakter.

Kirurgi

Fem studier, hvoraf det ene var et dedikeret kirurgistudie, omfattede i alt 20 større og 105 mindre kirurgiske indgreb. Den hæmostatiske effekt af Refixia under kirurgi blev bekræftet med en succesrate på 100% i de 20 større kirurgiske indgreb i studierne. Alle evaluerede mindre kirurgiske indgreb var udført med succes.

I et dedikeret kirurgistudie omfattede virkningsanalysen 13 større kirurgiske indgreb foretaget hos 13 tidligere behandlede voksne og unge patienter. Indgrebene omfattede 9 ortopædiske indgreb, 1 gastrointestinalt indgreb og 3 indgreb i mundhulen. Patienterne fik 1 præoperativ injektion af 80 IE/kg på operationsdagen og postoperative injektioner på 40 IE/kg. En præoperativ dosis på 80 IE/kg Refixia var effektiv, og ingen patienter havde behov for yderligere doser på operationsdagen. I den postoperative periode fra Dag 1 til 6 og Dag 7 til 13 var det mediane antal yderligere administrerede doser på 40 IE/kg henholdsvis 2,0 og 1,5. Det gennemsnitlige totale forbrug af Refixia under og efter indgrebet var 241 IE/kg (interval: 81-460 IE/kg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Refixia har en forlænget halveringstid sammenlignet med ikke-modificeret faktor IX. Alle farmakokinetiske studier med Refixia blev udført hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B (faktor IX ≤ 2 %). Analysen af plasmaprøver blev udført ved anvendelse af 1-trins-koagulationsanalysen.

Farmakokinetiske parametre (PK) ved *steady state* for unge og voksne er vist i tabel 6.

Tabel 6 Farmakokinetiske parametre ved *steady state* for Refixia (40 IE/kg) hos unge og voksne PTP'er (geometrisk gennemsnit (CV%))

PK-parameter	13-17 år N=3	≥18 år N=6
Halveringstid ($t_{1/2}$) (timer)	103 (14)	115 (10)
Trinvis bedring (IR) (IE/ml pr. IE/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Areal under kurven (AUC) _{0-168 t} (IE·timer/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/time/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Gennemsnitlig opholdstid (MRT) (timer)	144 (15)	158 (10)
Fordelingsvolumen (V_{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Faktor IX-aktivitet 168 timer efter dosering (IE/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = legemsvægtjusteret clearance; trinvis bedring = trinvis bedring 30 min. efter dosering; fordelingsvolumen = legemsvægtjusteret fordelingsvolumen ved *steady state*. CV = variationskoefficient. IR = *Incremental recovery*. MRT = *Mean residence time*

Alle patienter vurderet ved *steady state* i den farmakokinetiske undersøgelse havde faktor IX-aktivitetsniveau over 0,24 IE/ml 168 timer efter dosering med en ugentlig dosis på 40 IE/kg.

De farmakokinetiske parametre efter en enkelt dosis Refixia er angivet efter alder i tabel 7.

Tabel 7 Farmakokinetiske parametre efter en enkelt dosis Refixia (40 IE/kg) hos PTP'er efter alder (geometrisk gennemsnit (CV%))

PK-parameter	0-6 år N=12	7-12 år N=13	13-17 år N=3	≥18 år N=6
Halveringstid ($t_{1/2}$) (timer)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Trinvis bedring (IR) (IE/ml pr. IE/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Areal under kurven (AUC_{inf}) (IE·timer/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (ml/time/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Gennemsnitlig opholdstid (MRT) (timer)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Fordelingsvolumen (V_{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Faktor IX-aktivitet 168 timer efter dosering (IE/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = legemsvægtjusteret clearance; trinvis bedring = trinvis bedring 30 min. efter dosering; fordelingsvolumen = legemsvægtjusteret fordelingsvolumen ved *steady state*. CV = variationskoefficient. IR = *Incremental recovery*. MRT = *Mean residence time*

Som forventet var den legemsvægtjusterede clearance hos pædiatriske og unge patienter højere end hos voksne. Dosisjustering var ikke nødvendig for pædiatriske eller unge patienter i kliniske studier.

De gennemsnitlige dal-niveauer ved *steady state* er vist i tabel 8 og er baseret på alle prædoseringsmålinger udført hver 8. uge ved *steady state* for alle patienter, der fik en dosis på 40 IE/kg en gang om ugen.

Tabel 8 Gennemsnitlige dal-niveauer* af Refixia (40 IE/kg) ved *steady state*

	0-6 år (PTP) N=12	7-12 år (PTP) N=13	13-17 år (PTP) N=9	18-65 år (PTP) N=20	0-5 år (PUP) N=51
Estimerede gennemsnitlige dal-niveauer af faktor IX (IE/ml) (95% CI)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Dal (*trough*)-niveauer af faktor IX = faktor IX-aktivitet målt inden næste ugentlige dosis (5-10 dage efter dosering) ved *steady state*.

Farmakokinetikken blev undersøgt hos 16 voksne og unge patienter, hvoraf 6 var normalvægtige (BMI 18,5-24,9 kg/m²), og 10 var overvægtige (BMI 25-29,9 kg/m²). Der var ingen synlige forskelle mellem den farmakokinetiske profiler hos normalvægtige og overvægtige patienter.

I det pædiatriske PTP- og PUP-studie var de faktor IX gennemsnitlige dal-niveauer ved *steady state* inden for området for mild hæmofili (dvs. 0,05-0,4 IE/ml), uafhængigt af alder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Et neurotoksicitetsstudie hos unge dyr blev udført for at evaluere den potentielle neurotoksicitet af Refixia, når det administreres intravenøst 120-1200 IE/kg/to gange om ugen i umodne hanrotter fra 3 til 13 uger gamle (svarende til 2 til 16 års-alderen hos mennesker), efterfulgt af en 13 ugers behandlingsfri periode. Doserne var 6-60 gange højere end den ugentlige kliniske dosis på 40 IE/kg.

PEG blev detekteret ved immunhistokemisk farvning i plexus choroideus, hypofysen, cirkumventrikulære organer og kraniale motoriske neuroner. Dosering af Refixia til unge rotter resulterede ikke i nogen funktionelle eller patologiske virkninger, som målt ved neuroadfærdsmæssige/neurokognitive test, herunder motorisk aktivitet, sensorisk funktion, indlæring og hukommelse samt vækst, seksuel modning og fertilitet.

I et toksicitetsstudie med gentagne doser hos aber blev der set let og forbigående tremor 3 timer efter dosering. Tremor aftog inden for 1 time og blev observeret ved doser af Refixia (3.750 IE/kg), som var mere end 90 gange højere end den kliniske dosis (40 IE/kg). Mekanismen bag denne tremor blev ikke identificeret. Der er ikke rapporteret tremor i de kliniske studier.

Non-kliniske data viser ingen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser hos rotter og aber.

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og aber blev 40 kDa polyethylenglycol (PEG) påvist ved immunhistokemisk farvning i epitelceller i plexus choroideus i hjernen. Dette fund var ikke associeret med vævsskader eller unormale kliniske tegn.

Fordelings- og eliminationsstudier hos mus og rotter viste, 40 kDa polyethylenglycol (PEG)-molekyledelen af Refixia er bredt distribueret til og elimineres fra organer og udskilles via plasma i urin (42-56%) og fæces (28-50%). Baseret på modellerede data ved brug af observerede terminale halveringstider (15-49 dage) i distributionsstudier med rottevæv vil 40 kDa polyethylenglycol (PEG)-molekyledelen nå *steady state*-niveau i alle humane væv inden for 1-4,5 års behandling.

Eksponeringsforholdet for PEG i plexus choroideus, målt i dyr ved niveauet uden observerbare negative virkninger (NOAEL) *versus* forventet klinisk PEG-eksponering, varierede fra 5 gange i neurotoksicitetsstudiet for unge rotter til 6 gange i det 26 ugers toksicitetsstudie med gentagen dosis hos voksne rotter.

Der er ikke udført langvarige dyrestudier for at evaluere det karcinogene potentiale af Refixia eller studier for at bestemme indvirkning af Refixia på genotoksicitet, fertilitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Natriumchlorid
Histidin
Saccharose (E 473)
Polysorbat 80 (E 433)
Mannitol (E 421)
Natriumhydroxid (til pH-justering) (E 524)
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)

Solvens

Histidin
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering) (E 524)
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller rekonstitueres med andre infusionsvæsker end den medfølgende histidinsolvens.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet

30 måneder. Inden for opbevaringstiden må Refixia opbevares ved op til 30°C i en enkelt periode, der ikke overstiger 1 år. Når præparatet først er taget ud af køleskab, må det ikke sættes tilbage i køleskab. Notér datoen for den første dag af opbevaringsperioden ved stuetemperatur på præparatets karton.

Efter rekonstitution

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved opbevaring i køleskab (2°C - 8°C) og i 4 timer ved stuetemperatur ($\leq 30^\circ\text{C}$) beskyttet mod lys.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal det rekonstituerede præparat anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsforhold brugerens ansvar og anbefales normalt ikke til mere end 4 timer ved stuetemperatur ($\leq 30^\circ\text{C}$) eller 24 timer i køleskab (2°C - 8°C), medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opbevar det rekonstituerede medicinske produkt i hætteglasset.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke fryses.

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

Opbevaring ved stuetemperatur og opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver pakning indeholder:

- 1 hætteglas (type I-glas) med pulver og chlorbutylgummiprop
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution
- 1 fyldt sprøjte med 4 ml histidinsolvens med en bagstopper (polypropylen), et gummistempel (bromobutyl) og en endekapsel med en prop (bromobutyl)
- 1 stempelstang (polypropylen).

Pakningsstørrelse med 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Refixia administreres intravenøst efter rekonstitution af pulveret med den medfølgende solvens i sprøjten. Efter rekonstitution fremstår injektionsvæsken som en klar og farveløs til let gullig opløsning uden synlige partikler. Rekonstitueret lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Brug ikke injektionsvæsker, der er uklare eller har bundfald. Opbevar det rekonstituerede medicinske produkt i hætteglasset.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se indlægssedlen.

Administrationshastigheden bør fastsættes ud fra patientkomfort med en maksimal injektionshastighed på 4 ml/min.

Der vil være brug for et infusionssæt (slange og sommerfuglenål), sterile alkoholservietter, gazebind og plaster. Disse dele medfølger ikke i pakningen med Refixia.

Benyt altid aseptisk teknik.

Bortskaffelse

Efter injektion skal sprøjten med infusionssættet og hætteglasset med hætteglasadapteren bortskaffes på forsvarlig måde.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. juni 2017
Dato for seneste fornyelse: 21 Feb 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at undersøge de potentielle virkninger af PEG akkumulation i choroidea plexus i hjernen og andre væv/organer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og forelægge resultaterne af en ikke-interventionssikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, fra et register med hæmofilipatienter i henhold til en aftalt protokol.	Fremsendelse af studieresultater: Q2-2028

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refixia 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 500 IE nonacog betapegol (ca. 125 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumchlorid, histidin, saccharose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: histidin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30°C) i en sammenhængende periode på højst 1 år. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur

Taget ud af køleskabet (dato): _____

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1193/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Refixia 500 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Refixia 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refixia 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 1000 IE nonacog betapegol (ca. 250 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumchlorid, histidin, saccharose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: histidin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30°C) i en sammenhængende periode på højst 1 år. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur

Taget ud af køleskabet (dato): _____

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1193/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Refixia 1000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Refixia 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refixia 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 2000 IE nonacog betapegol (ca. 500 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumchlorid, histidin, saccharose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: histidin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30°C) i en sammenhængende periode på højst 1 år. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur

Taget ud af køleskabet (dato): _____

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1193/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Refixia 2000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Refixia 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refixia 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Pulver: 3000 IE nonacog betapegol (ca. 750 IE/ml efter opblanding)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumchlorid, histidin, saccharose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyre

Solvens: histidin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningen indeholder: 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt sprøjte med 4 ml solvens, 1 stempelstang og 1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug

Intravenøs anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30°C) i en sammenhængende periode på højst 1 år. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur

Taget ud af køleskabet (dato): _____

Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1193/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Refixia 3000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Refixia 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

nonacog betapegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3000 IE

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ
--

Solvens til Refixia

Histidinopløsning

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

4 ml

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Refixia 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Refixia 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog betapegol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Refixia
3. Sådan skal du bruge Refixia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Refixia indeholder det aktive stof nonacog betapegol. Det er en langtidsvirkende version af rekombinant koagulationsfaktor IX. Faktor IX er et protein, som findes naturligt i blodet, og som hjælper med at stoppe blødning.

Anvendelse

Refixia anvendes til at behandle og forebygge blødning hos patienter i alle aldersgrupper med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).

Patienter med hæmofili B mangler faktor IX, eller faktor IX virker ikke korrekt. Refixia erstatter den defekte eller manglende faktor IX og hjælper blodet til at størkne ved blødningsstedet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Refixia

Brug ikke Refixia

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Refixia (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hamsterproteiner.

Kontakt lægen, før du bruger dette lægemiddel, hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Sporbarhed

Det er vigtigt at registrere batchnummeret på Refixia. Så hver gang du får en ny pakke Refixia, skal du notere datoen og batchnummeret (som står på emballagen efter Lot) og opbevare denne information på et sikkert sted.

Allergiske reaktioner og udvikling af inhibitorer

Der er en lille risiko for, at du oplever en pludselig og alvorlig allergisk reaktion (f.eks. en anafylaktisk reaktion) over for Refixia. Stop injektionen, og søg omgående læge eller tag på skadestuen, hvis du får tegn på en allergisk reaktion såsom udslæt, nældefeber, hævelse, kløe på store områder af huden, rødme og/eller hævelse af læber, tunge, ansigt eller hænder, synke- eller åndedrætsbesvær, åndenød, hiven efter vejret, trykken for brystet, bleg og kold hud, hurtige hjerteslag (puls) og/eller svimmelhed.

Disse reaktioner kan kræve omgående lægebehandling. Din læge kan også tage en blodprøve for at kontrollere, om du har dannet faktor IX-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) mod dit lægemiddel, da der kan dannes inhibitorer i forbindelse med allergiske reaktioner. Hvis du har dannet sådanne inhibitorer, kan du have højere risiko for pludselige og alvorlige allergiske reaktioner (f.eks. en anafylaktisk reaktion) ved fremtidige behandlinger med faktor IX.

På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX bør din første behandling med Refixia gives på en lægeklinik eller under opsyn af sundhedspersonale, så der kan ydes korrekt behandling af allergiske reaktioner, hvis det er nødvendigt.

Tal straks med din læge, hvis din blødning ikke stopper som forventet, eller hvis du er nødt til at øge mængden af Refixia, som du skal bruge for at stoppe en blødning. Din læge vil tage en blodprøve for at kontrollere, om du har dannet inhibitorer (neutraliserende antistoffer) mod Refixia. Risikoen for at danne inhibitorer er størst hos personer, som ikke er blevet behandlet med faktor IX-lægemidler før, typisk små børn.

Blodpropper

Fortæl det til din læge, hvis noget af følgende gælder for dig, da der er øget risiko for blodpropper under behandling med Refixia:

- du er blevet opereret for nylig
- du lider af andre alvorlige sygdomme, f.eks. leversygdom, hjertesygdom eller kræft
- du har risikofaktorer for hjertesygdom, f.eks. forhøjet blodtryk, svær overvægt eller rygning.

Nyresygdom (nefrotisk syndrom)

Der er en lille risiko for at udvikle en særlig nyresygdom, som kaldes nefrotisk syndrom, efter brug af høje doser af faktor IX hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer, der tidligere har haft allergiske reaktioner.

Kateterrelaterede problemer

Hvis du har et centralt venekateter (CVAD), kan du udvikle infektioner eller blodpropper på kateterstedet.

Brug af andre lægemidler sammen med Refixia

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger Refixia.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Refixia påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Refixia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Hvis der behandles med flere hætteglas, skal det totale natriumindhold overvejes.

3. Sådan skal du bruge Refixia

Behandling med Refixia skal påbegyndes af en læge, som har erfaring med at behandle patienter med hæmofili B. Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Din læge vil beregne den rette dosis til dig. Dosis afhænger af din legemsvægt, og hvad lægemidlet anvendes til.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis af Refixia er 40 IE (Internationale Enheder) per kg legemsvægt. Dosis gives som én injektion hver uge. Din læge kan vælge en anden dosis eller ændre på, hvor ofte injektionen skal gives ud fra dine behov.

Behandling af blødning

Den sædvanlige dosis af Refixia er 40 IE (Internationale Enheder) per kg legemsvægt. Afhængigt af blødningsstedet og blødningens sværhedsgrad har du muligvis brug for en højere dosis (80 IE per kg) eller yderligere injektioner. Tal med din læge om, hvilken dosis og hvor mange injektioner du har brug for.

Børn og unge

Refixia kan bruges af børn og unge i alle aldersgrupper. Dosis til børn og unge beregnes også i forhold til legemsvægt og er den samme som til voksne.

Sådan gives Refixia

Refixia findes som et pulver og solvens til injektionsvæske, som blandes op til en opløsning (rekonstitution) og gives som en injektion i en vene. Se 'Brugervejledning til Refixia' for yderligere information.

Hvis du har taget for meget Refixia

Hvis du har taget for meget Refixia, skal du kontakte din læge.

Hvis du er nødt til at øge mængden af Refixia, som du skal bruge for at stoppe en blødning, skal du straks kontakte din læge. Se punkt 2 under 'Allergiske reaktioner og udvikling af inhibitorer' for yderligere information.

Hvis du har glemt at tage Refixia

Hvis du har glemt en dosis, skal du injicere den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Spørg lægen, hvis du er i tvivl.

Hvis du holder op med at tage Refixia

Hvis du holder op med at tage Refixia, er du måske ikke længere beskyttet mod blødning eller mod, at en aktuel blødning ikke stopper. Du må ikke holde op med at tage Refixia uden først at have talt med din læge om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan forekomme allergiske reaktioner med dette lægemiddel.

Hvis der forekommer pludselige og alvorlige allergiske reaktioner (f.eks. anafylaktiske reaktioner), skal injektionen straks ophøre. Du skal omgående søge læge eller tage på skadestuen, hvis du får tidlige tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion), såsom:

- besvær med at synke eller med at trække vejret
- åndenød eller hiven efter vejret
- trykken for brystet
- rødme og/eller hævelse af læber, tunge, ansigt eller hænder
- udslæt, nældefeber, hævelse eller kløe
- bleg og kold hud, hurtige hjerteslag (puls) og/eller svimmelhed (for lavt blodtryk).

For børn, der ikke tidligere er behandlet med faktor IX-lægemidler, kan der dannes inhibitorer (se punkt 2) med hyppigheden almindelig (op til 1 ud af 10 patienter). Hvis dette sker, kan lægemidlet holde op med at virke ordentligt, og dit barn kan opleve vedvarende blødning. Hvis dette sker, skal du straks kontakte din læge.

Følgende bivirkninger er set med Refixia:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- allergiske reaktioner (overfølsomhed). Disse kan blive alvorlige og være livstruende (anafylaktiske reaktioner)
- kløe
- hudreaktioner på injektionsstedet
- kvalme
- udtalt træthed
- udslæt
- Børn, der ikke tidligere er behandlet med faktor IX-medicin: neutraliserende antistoffer (inhibitorer), anafylaktiske reaktioner.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hjertebanken
- hedeure.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Refixia efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP” på kartonen og etiketten på hætteglasset og den fyldte sprøjte. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke fryses. Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

Refixia kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (op til 30°C) i en periode på højst 1 år. Notér den dato på kartonen, hvor Refixia tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur. Denne nye udløbsdato må aldrig overskride den oprindelige udløbsdato, der er angivet på den ydre karton. Hvis lægemidlet ikke er blevet anvendt inden den nye udløbsdato, skal det kasseres. Efter opbevaring ved stuetemperatur må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskab.

Brug injektionsvæsken straks efter opblanding til en opløsning (rekonstitution). Hvis den ikke kan bruges straks, skal den bruges inden for 24 timer, hvis den har været opbevaret i køleskab ved 2°C - 8°C, eller inden for 4 timer, hvis den har været opbevaret uden for køleskab ved en temperatur på højst 30°C.

Pulveret i hætteglasset fremstår som et hvidt eller råhvidt pulver. Brug ikke pulveret, hvis farven er forandret.

Den opblandede injektionsvæske er klar og farveløs til let gullig. Brug ikke injektionsvæsken, hvis du bemærker nogen partikler eller misfarvning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Refixia indeholder:

- Aktivt stof: Nonacog betapegol (pegylet human koagulationsfaktor IX (rDNA)). Hvert hætteglas med Refixia indeholder nominelt 500 IE, 1000 IE, 2000 IE eller 3000 IE nonacog betapegol svarende til henholdsvis cirka 125 IE/ml, 250 IE/ml, 500 IE/ml eller 750 IE/ml efter opblanding med histidinsolvens.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: Natriumchlorid, histidin, saccharose, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid og saltsyre. Se punkt 2 ”Refixia indeholder natrium”.
- Indholdsstoffer i den sterile solvens: Histidin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid og saltsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

- Refixia leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (500 IE, 1000 IE, 2000 IE eller 3000 IE pulver i et hætteglas og 4 ml solvens i en fyldt sprøjte, en stempelstang og en hætteglasadapter - pakninger med 1 sæt).
- Pulveret er hvidt eller råhvidt, og solvensen er klar og farveløs.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning til Refixia

Læs denne brugervejledning omhyggeligt, inden du bruger Refixia.

Refixia leveres som et pulver. Før injektion skal det opblandes til en opløsning (rekonstitution) med den solvens, der medfølger i sprøjten. Solvensen er en histidinopløsning. Den opblandede injektionsvæske skal injiceres i en vene (intravenøs (i.v.) injektion). Udstyret i denne pakning er beregnet til opblanding og injektion af Refixia.

Du skal desuden bruge et infusionssæt (slange og sommerfuglenål), sterile alkoholservietter, gazebind og plaster. Disse ting er ikke vedlagt i pakningen med Refixia.

Brug ikke udstyret uden ordentlig undervisning fra din læge eller sygeplejerske.

Vask altid dine hænder, og sørg for at området omkring dig er rent.

Når du klargør og injicerer et lægemiddel direkte ind i en vene, er det vigtigt at **bruge en ren og bakteriefri (aseptisk) metode**. En forkert fremgangsmåde kan forårsage en bakterieinfektion i blodet.

Åbn ikke udstyret, før du er klar til at bruge det.

Anvend ikke udstyret, hvis det har været tabt, eller det er ødelagt. Tag i stedet en ny pakning i brug.

Anvend ikke udstyret, hvis det er udløbet. Tag i stedet en ny pakning i brug. Udløbsdatoen står på den ydre karton, på hætteglasset, på hætteglasadapteren og på den fyldte sprøjte.

Anvend ikke udstyret, hvis du har mistanke om, at det er forurenet. Tag i stedet en ny pakning i brug.

Smid ikke nogen af tingene ud, før du har injiceret den opblandede injektionsvæske.

Udstyret er kun til engangsbrug.

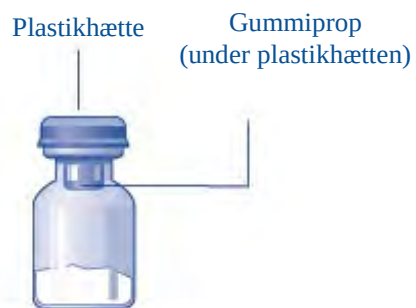
Indhold

Pakningen indeholder:

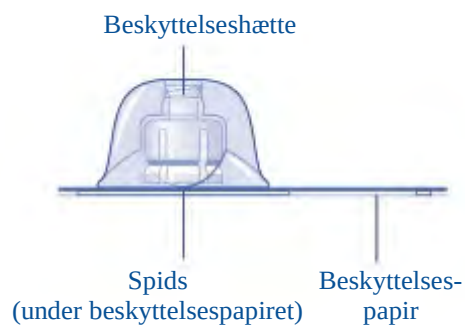
- 1 hætteglas med Refixia pulver
- 1 hætteglasadapter
- 1 fyldt sprøjte med solvens
- 1 stempelstang (placeret under sprøjten)

Oversigt

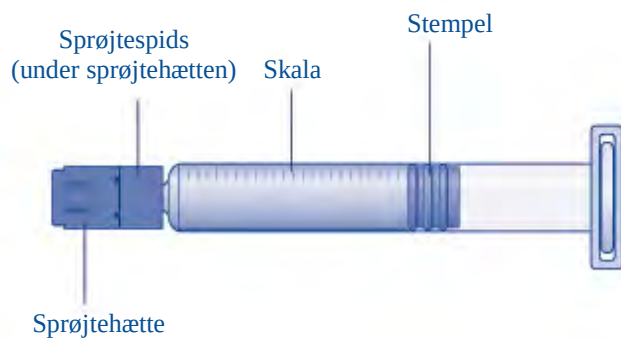
Hætteglas med Refixia pulver



Hætteglasadapter



Fyldt sprøjte med solvens

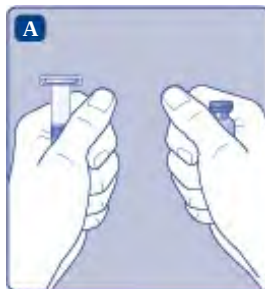


Stempelstang



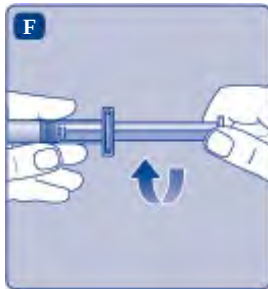
1. Klargøring af hætteglas og sprøjte

- **Tag det antal pakninger med Refixia, du har brug for.**
- **Kontrollér udløbsdatoen.**
- **Kontrollér navnet, styrken og farven** på pakningen for at sikre, at den indeholder det rigtige præparat.
- **Vask dine hænder**, og tør dem af i et rent håndklæde, eller lufttør dem.
- Tag hætteglasset, hætteglasadapteren og den fyldte sprøjte ud af kartonen. **Lad stempelstangen være urørt i kartonen.**
- **Lad hætteglasset og den fyldte sprøjte opnå stuetemperatur.** Du kan gøre dette ved at holde dem i dine hænder, indtil de føles lige så varme som dine hænder.
- **Anvend ikke andre metoder til at opvarme** hætteglasset og den fyldte sprøjte.



- **Fjern plastikhætten fra hætteglasset. Brug ikke hætteglasset, hvis plastikhætten mangler eller sidder løst.**
- **Tør gummiproppen på hætteglasset af med en steril alkoholserviet**, og lad den lufttørre i nogle sekunder før brug for at sikre, at den er så bakteriefri som muligt.
- **Rør ikke ved gummiproppen med dine fingre**, da dette kan overføre bakterier.



2. Påsæt hætteglasadapteren Fjern beskyttelsespapiret fra hætteglasadapteren. Brug ikke hætteglasadapteren, hvis beskyttelsespapiret ikke er helt forseglet eller er ødelagt. Tag ikke hætteglasadapteren ud af beskyttelseshætten med dine fingre. Hvis du rører spidsen på hætteglasadapteren, kan der blive overført bakterier fra dine fingre.	
- Placer hætteglasset på en flad og fast overflade. - Vend beskyttelseshætten, og klik hætteglasadapteren fast på hætteglasset. Fjern ikke hætteglasadapteren fra hætteglasset, efter den er påsat.	
Tryk let på beskyttelseshætten med tommel- og pegefinger som vist på figuren. Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasadapteren. Løft ikke hætteglasadapteren op fra hætteglasset, når du fjerner beskyttelseshætten.	
3. Påsæt stempelstangen og sprøjten - Tag stempelstangen i den brede ende, og tag den ud af kartonen. Rør ikke ved siderne eller gevindet på stempelstangen. Hvis du rører ved siderne eller gevindet, kan der blive overført bakterier fra dine fingre. - Påsat straks stempelstangen til sprøjten ved at dreje den i urets retning ind i gummistemplet inde i den fyldte sprøjte, indtil der mærkes modstand.	

• Fjern sprøjtehætten fra den fyldte sprøjte ved at bøje den ned, indtil perforeringen knækker. • Rør ikke ved sprøjstens spids under sprøjtehætten. Hvis du rører ved sprøjstens spids, kan der blive overført bakterier fra dine fingre. Brug ikke den fyldte sprøjte, hvis sprøjtehætten er løs eller mangler.	
• Skrue den fyldte sprøjte fast på hætteglasadapteren, indtil der mærkes modstand.	
4. Opblanding af pulver med solvens • Hold den fyldte sprøjte en smule skråt med hætteglasset nedad. • Pres stempelstangen ned for at injicere al solvensen ind i hætteglasset.	
• Hold stempelstangen nede, mens hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er opløst. Ryst ikke hætteglasset, da dette vil medføre skumdannelse. • Tjek den opblandede opløsning. Den skal være klar og farveløs til let gullig, og der må ikke være synlige partikler. Brug den ikke, hvis der er partikler eller misfarvning. Brug i stedet en ny pakning.	
Det anbefales, at Refixia bruges straks efter opblanding. Hvis det opbevares, er lægemidlet muligvis ikke længere sterilt, og dette kan forårsage en infektion. Hvis du ikke kan bruge den opblandede Refixia injektionsvæske straks, skal den bruges inden for 4 timer, hvis den har været opbevaret ved stuetemperatur (op til 30°C), og inden for 24 timer, hvis den har været opbevaret i køleskab (2°C - 8°C). Opbevar den opblandede injektionsvæske i hætteglasset. Opblandet Refixia injektionsvæske må ikke fryses eller opbevares i sprøjter. Opblandet Refixia injektionsvæske må ikke opbevares i direkte lys.	



Hvis din dosis kræver mere end et hætteglas, gentages trinene **A** til **J** med yderligere hætteglas, hætteglasadaptere og fyldte sprøjter, indtil du har blandet den nødvendige dosis.

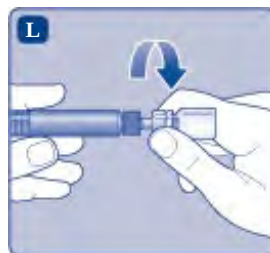
- **Hold stempelstangen presset helt i bund.**
- **Vend sprøjten** med hætteglasset på hovedet.
- **Stop med at holde stempelstangen i bund, og lad den trække sig tilbage** af sig selv, mens den opblandede injektionsvæske fyldes i sprøjten.
- **Træk stempelstangen en smule tilbage** for at trække injektionsvæsken ind i sprøjten.
- **I tilfælde af at du ikke har brug for hele dosen i hætteglasset, skal du bruge skalaen på sprøjten for at se, hvor meget injektionsvæske du trækker ind i sprøjten, som din læge eller sygeplejerske har anvist.**

Hvis der på noget tidspunkt er luft i sprøjten, skal luften injiceres tilbage i hætteglasset.

- Med hætteglasset vendt på hovedet **bankes der let på sprøjten** for at lade eventuelle luftbobler stige til tops.
- **Pres forsigtigt på stempelstangen**, indtil alle luftbobler er væk.



- **Skrue hætteglasadapteren af** hætteglasset.
- **Rør ikke ved sprøjtenes spids.** Hvis du rører ved sprøjtenes spids, kan der blive overført bakterier fra dine fingre.



5. Injicér den opblandede injektionsvæske

Refixia er nu klar til at blive injiceret i en vene.

- Injicér injektionsvæsken som instrueret af din læge eller sygeplejerske.
- Injicér langsomt over 1 til 3 minutter.
- Bland ikke Refixia med andre intravenøse infusionsvæsker eller lægemidler.

Injektion af Refixia via anordninger uden nål til intravenøse (i.v.) katetre

Advarsel: Den fyldte sprøjte er lavet af glas og er designet til at passe sammen med standard luerlock anordninger. Nogle anordninger uden nål har en indvendig spids og passer ikke sammen med den fyldte sprøjte. Når anordning og sprøjte ikke passer sammen, kan det forhindre indgivelse af lægemidlet og/eller resultere i, at anordningen uden nål beskadiges.

Injektion af injektionsvæsken gennem et udstyr til central venøs adgang (CVAD), såsom et centralt venekateter eller en subkutan port:

- Anvend en ren og bakteriefri (aseptisk) metode. Følg instruktionen for brug af din anordning og CVAD i samråd med din læge eller sygeplejerske.
- Injektion ind i et CVAD kræver muligvis en steril 10 ml plastiksprøjte til optrækning af den opblandede injektionsvæske. Dette skal gøres lige efter trin J.
- Hvis slangen til CVAD skal skylles igennem enten før eller efter injektion af Refixia, skal du bruge natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske.

Bortskaffelse

- **Efter injektion kasseres** alt ikke anvendt Refixia injektionsvæske, sprøjten med infusionssættet, hætteglasset med hætteglasadapteren samt andet affald, som instrueret af apotekspersonalet.

Smid det ikke ud med husholdningsaffaldet.



Skil ikke udstyret fra hinanden før bortskaffelse.

Genbrug ikke udstyret.