

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Refixia 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable  
Refixia 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable  
Refixia 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Refixia 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 500 UI de nonacog bêta pégol\*.

Après reconstitution, 1 ml de Refixia contient approximativement 125 UI de nonacog bêta pégol.

### Refixia 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 1 000 UI de nonacog bêta pégol\*.

Après reconstitution, 1 ml de Refixia contient approximativement 250 UI de nonacog bêta pégol.

### Refixia 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 2 000 UI de nonacog bêta pégol\*.

Après reconstitution, 1 ml de Refixia contient approximativement 500 UI de nonacog bêta pégol.

\*facteur IX humain recombinant, produit dans des cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant, conjugué par liaison covalente à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa.

L'activité (Unités Internationales) est déterminée à l'aide du test chromométrique en un temps de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Refixia est d'environ 152 UI/mg de protéine.

Refixia est un facteur IX humain recombinant purifié (rFIX) lié de manière sélective à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa par des N-glycanes spécifiques au niveau du peptide d'activation du rFIX. Lors de l'activation de Refixia, le peptide d'activation contenant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, libérant la molécule native de facteur IX activé.

La séquence primaire des acides aminés du rFIX de Refixia est identique à la forme allélique Ala148 du facteur IX dérivé du plasma humain. Aucun additif d'origine humaine ou animale n'est utilisé lors de la culture cellulaire, de la purification, de la conjugaison ou de la formulation de Refixia.

### Excipient à effet notoire

Moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé.

Le solvant est limpide et incolore.

pH : 6,4.

Osmolalité : 272 mOsmol/kg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

#### Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité de Refixia chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

#### Surveillance du traitement

La surveillance de routine des taux d'activité du facteur IX à des fins d'ajustement posologique n'est pas nécessaire. Dans le programme d'essai clinique, aucun ajustement posologique n'a été réalisé. À l'état d'équilibre, des taux résiduels moyens d'activité de facteur IX supérieurs à 15 % ont été observés dans toutes les tranches d'âge ; voir rubrique 5.2 pour plus d'informations.

En raison de l'interférence du polyéthylène-glycol (PEG) avec différents activateurs du TCA lors du test chromométrique en un temps, il est recommandé d'utiliser un dosage chromogénique (par exemple Rox Factor IX ou Biophen) lorsqu'une surveillance est nécessaire. Si aucun dosage chromogénique n'est disponible, il est recommandé d'utiliser un test chromométrique en un temps avec un réactif du TCA (par exemple Cephascreeen) pouvant être utilisé avec Refixia. Les résultats du test chromométrique en un temps, pour les facteurs modifiés à longue durée d'action, sont connus pour être fortement dépendants du réactif du TCA et du standard de référence utilisés. Avec Refixia, certains activateurs entraînent une sous-estimation de l'activité du facteur IX (30 % à 50 %), tandis que la plupart des réactifs à base de silice provoquent une forte surestimation de l'activité du facteur IX (plus de 400 %). Par conséquent, l'utilisation de réactifs à base de silice doit être évitée. Le recours à un laboratoire de référence est recommandé lorsqu'un test chromogénique ou un test chromométrique en un temps avec un réactif qualifié n'est pas disponible localement.

#### Posologie

Le nombre d'unités de facteur IX administré s'exprime en Unités Internationales (UI) sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits contenant du facteur IX. L'activité coagulante du facteur IX dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à la norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

#### Prophylaxie

40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine.

Des ajustements de la dose et des intervalles d'administration peuvent être envisagés en fonction des taux de FIX atteints et des tendances hémorragiques individuelles. Les taux résiduels atteints avec le schéma posologique de 40 UI/kg par semaine sont résumés dans la rubrique 5.2.

Les patients en prophylaxie qui oublient une dose doivent administrer leur dose dès qu'ils constatent cet oubli, puis continuer la posologie habituelle à une fois par semaine. Ils ne doivent pas prendre une double dose.

#### Traitement à la demande

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la localisation et de la sévérité de l'épisode hémorragique, voir le tableau 1 pour la posologie recommandée lors des épisodes hémorragiques.

**Tableau 1 Traitement des épisodes hémorragiques avec Refixia**

<b>Intensité de l'hémorragie</b>	<b>Dose recommandée de Refixia en UI/kg</b>	<b>Recommandations posologiques</b>
Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale.  Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus.	40	Une dose unique est recommandée.
Hémorragies sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.	80	Des doses supplémentaires de 40 UI/kg peuvent être administrées.

### Chirurgie

La posologie et les intervalles d'administration en cas de chirurgie varient selon l'intervention et le protocole de l'établissement. Des recommandations générales sont fournies dans le tableau 2.

**Tableau 2 Traitement en chirurgie avec Refixia**

<b>Type d'intervention chirurgicale</b>	<b>Dose recommandée en UI/kg de poids corporel</b>	<b>Recommandations posologiques</b>
Chirurgie mineure dont extraction dentaire.	40	Des doses supplémentaires peuvent être administrées si besoin.
Chirurgie majeure.	80	Dose préopératoire.
	40	Envisager deux doses répétées de 40 UI/kg (de 1 à 3 jours d'intervalle) pendant la première semaine suivant l'intervention.  Après la première semaine, en raison de la longue demi-vie de Refixia, la fréquence d'administration en post-opératoire peut passer à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et cicatrisation.

### Population pédiatrique

Les doses recommandées chez les adolescents (12-18 ans) sont identiques à celles de l'adulte : 40 UI/kg de poids corporel. La sécurité à long-terme de Refixia chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Refixia est injecté en bolus intraveineux pendant plusieurs minutes après reconstitution de la poudre à l'aide du solvant d'histidine. Le débit d'injection doit être adapté en fonction du niveau de confort du patient et ne doit pas dépasser 4 ml/min.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec Refixia. Le produit contient des traces de protéines de hamster. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, les patients doivent être avertis qu'ils doivent interrompre immédiatement leur traitement et contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, notamment urticaire localisée, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard du choc doit être mis en place.

#### Inhibiteurs

Après un traitement répété par des facteurs IX de coagulation humain (ADNr), les patients doivent être surveillés afin de détecter le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui doivent être titrés en unités Bethesda (UB) par des analyses biologiques appropriées.

Des cas faisant état d'une corrélation entre le développement d'inhibiteurs du facteur IX et l'apparition de réactions allergiques ont été rapportés dans la littérature. La présence d'inhibiteurs doit donc être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. Il convient de noter que les patients développant des inhibiteurs du facteur IX peuvent présenter un risque accru d'anaphylaxie lors d'une administration ultérieure du facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques associées aux facteurs IX, les premières administrations de facteur IX doivent être effectuées, selon l'avis du médecin expérimenté, sous observation médicale dans un environnement permettant l'administration de soins médicaux appropriés pour le traitement des réactions allergiques.

En cas de taux résiduel d'activité de FIX, il existe un risque d'interférence lors de la réalisation du test Bethesda modifié Nijmegen pour la recherche d'inhibiteur. Une étape de préchauffage ou un sevrage thérapeutique est donc recommandée afin de permettre la détection des inhibiteurs de faible titre.

#### Thromboembolie

En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique doit être mise en place afin de détecter les premiers signes de coagulopathie de consommation et de coagulopathie thrombotique par un test biologique adapté lors de l'administration de ce produit à des patients atteints d'une maladie hépatique, en phase postopératoire, à des nouveau-nés ou à des patients à risque de complication thrombotique ou de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par Refixia devra être mesuré au risque de survenue de ces complications.

#### Événement cardiovasculaire

Chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement de substitution par FIX peut augmenter le risque cardiovasculaire.

#### Complications liées au cathéter

Si un dispositif accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment infections locales, bactériémie et thrombose au niveau du site du cathéter, doit être pris en compte.

#### Population pédiatrique

Refixia n'est pas indiqué chez les enfants (âgés de moins de 12 ans). Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux adolescents (12-18 ans).

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Traçabilité de l'administration

Lors de chaque administration de Refixia à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du médicament à des fins de traçabilité entre le patient et le lot du médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune interaction entre les facteurs IX de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments n'a été rapportée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le facteur IX. En raison de la rareté de l'hémophilie B chez les femmes, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur IX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement sauf en cas de nécessité absolue.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Refixia n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioedème, brûlure et picotement au niveau du site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire localisée, hypotension, léthargie, nausées, nervosité, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées avec des facteurs IX recombinants et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc anaphylactique). Dans certains cas, ces réactions ont évolué en anaphylaxie sévère et sont survenues avec un lien temporel étroit avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés après une tentative d'induction de tolérance immune

chez des patients atteints d'une hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et présentant des antécédents de réaction allergique.

L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.

Les patients atteints d'une hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteurs IX, qui est plus élevé en cas de faible pureté. L'utilisation de facteurs IX de faible pureté a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteurs IX de grande pureté tels que Refixia est rarement associée à ce type de réactions indésirables.

#### Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous respecte la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférentiels).

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité.

Au total, 115 patients de sexe masculin préalablement traités pour une hémophilie B modérée ou sévère ont été exposés à Refixia pendant un total de 170 patient-années dans le cadre des essais cliniques terminés.

**Tableau 3 Fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Anaphylaxie Inhibiteurs	Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit*	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Bouffée de chaleur Réactions au niveau du site d'injection**	Fréquent Peu fréquent Fréquent

\* Le prurit englobe les termes prurit et prurit de l'oreille.

\*\* Les réactions au niveau du site d'injection incluent la douleur au niveau du site d'injection ou de perfusion, le gonflement au site d'injection, l'érythème ou l'éruption au niveau du site d'injection.

#### Description de certains effets indésirables

Dans un essai en cours portant sur des patients non préalablement traités, des cas d'anaphylaxie sont survenus avec un lien temporel étroit avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX après un traitement avec Refixia. Les données sont insuffisantes pour fournir des informations concernant l'incidence des inhibiteurs chez les patients non préalablement traités.

### Population pédiatrique

Refixia est indiqué chez les patients à partir de 12 ans. Aucune différence du profil de sécurité de Refixia n'a été observée entre les adolescents (12-18 ans) et les adultes préalablement traités.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des surdosages jusqu'à 169 UI/kg ont été rapportés lors d'essais cliniques. Aucun symptôme associé à des surdosages n'a été rapporté.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur IX de coagulation sanguine, Code ATC : B02BD04.

#### Mécanisme d'action

Refixia est un facteur IX humain recombinant purifié (rFIX) conjugué à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa. Le poids moléculaire moyen de Refixia est d'environ 98 kDa et le poids moléculaire de la fraction protéique seule est de 56 kDa. Lors de l'activation de Refixia, le peptide d'activation contenant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, ce qui libère la molécule native activée de facteur IX.

Le facteur IX est une glycoprotéine à chaîne unique. C'est un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K qui est synthétisé dans le foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X, qui convertit alors la prothrombine en thrombine. Ensuite, la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie B, maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe, est due à une diminution du taux de facteur IX qui se caractérise par des hémorragies multiples au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanées ou à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical. Grâce au traitement substitutif, les taux plasmatiques en facteur IX sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

#### Efficacité clinique

Le programme d'essais cliniques terminés comprenait un essai de phase 1 et quatre essais multicentriques, non contrôlés, de phase 3.

#### Prophylaxie

Cinquante-quatre patients, toutes tranches d'âges confondues, ont été traités en prophylaxie à une dose hebdomadaire de 40 UI/kg ; 23 (43 %) d'entre eux n'ont pas présenté d'épisodes hémorragiques.

#### Essai pivot

L'essai pivot incluait 74 adolescents (de 13 à 17 ans) et adultes (de 18 à 65 ans) préalablement traités. L'essai comportait un bras de traitement à la demande, en ouvert, d'environ 28 semaines et deux bras de traitement prophylactique, avec une randomisation en simple aveugle pour une dose de 10 UI/kg ou 40 UI/kg une fois par semaine pendant environ 52 semaines. Lors de la comparaison des traitements par 10 UI/kg et 40 UI/kg, le taux annualisé d'hémorragies des patients du bras recevant 40 UI/kg s'est avéré être de 49 % (IC à 95 % : 5 %, 73 %), inférieur à celui des patients du bras recevant 10 UI/kg ( $p < 0,05$ ).



Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) global médian (IQR) chez les patients (de 13 à 65 ans) traités en prophylaxie à une dose hebdomadaire de 40 UI/kg était de 1,04 (0,00 ; 4,01), le TAH traumatique était de 0,00 (0,00 ; 2,05), le TAH articulaire de 0,97 (0,00 ; 2,07) et le TAH spontané de 0,00 (0,00 ; 0,99).

Il convient de noter que le TAH n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur et entre les différentes études cliniques.

Dans cet essai pivot chez l'adolescent et l'adulte, 70 épisodes hémorragiques ont été observés sous traitement prophylactique chez 16 des 29 patients du bras recevant la dose hebdomadaire de 40 UI/kg. Le taux global de succès du traitement des hémorragies était de 97,1 % (67 sur 69 hémorragies évaluées). Un total de 69 (98,6 %) des 70 épisodes hémorragiques a été traité par une seule injection. Les épisodes hémorragiques mineurs ou modérés ont été traités avec 40 UI/kg de Refixia.

Sur 29 adultes et adolescents traités, 13 patients avec 20 articulations cibles ont été traités pendant un an en prophylaxie hebdomadaire à 40 UI/kg. Dix-huit de ces 20 articulations (90 %) n'étaient plus considérées comme des articulations cibles à la fin de l'essai.

#### Traitement à la demande

Dans l'essai pivot, un bras de traitement non randomisé était composé de 15 patients traités à la demande avec 40 UI/kg pour des hémorragies mineures ou modérées et 80 UI/kg pour des hémorragies sévères. Le taux de succès global (défini comme excellent ou bon) du traitement des hémorragies était de 95 % avec 98 % des hémorragies traitées avec une ou deux injections.

#### Population pédiatrique

L'utilisation de Refixia chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas indiquée (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique).

Un essai incluant 25 enfants (âgés de 0 à 12 ans) préalablement traités et ayant reçu une dose prophylactique de 40 UI/kg par semaine a été réalisé.

Chez les enfants de 0 à 12 ans, le taux annualisé d'hémorragies médian (IQR) était de 1,0 (0,00 ; 2,06) et le taux d'hémorragies spontanées de 0,00 (0,00 ; 0,00).

Pour le traitement des hémorragies chez l'enfant, le taux de succès global (défini comme excellent ou bon) était de 93 % (39 hémorragies sur 42), dont 36 (86 %) ont été traitées par 1 injection et 5 (12 %) par 2 injections de Refixia.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'arrêt de l'étude sur Refixia chez des patients non préalablement traités (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique).

#### Efficacité hémostatique globale

Les épisodes hémorragiques ont été traités avec 40 UI/kg de Refixia pour les hémorragies mineures ou modérées ou 80 UI/kg pour les hémorragies sévères, une seule hémorragie a été considérée comme sévère. Une évaluation globale de l'efficacité hémostatique a été réalisée par le patient ou le soignant (en cas de traitement à domicile) ou l'investigateur du centre d'étude (en cas de traitement sous la supervision d'un professionnel de santé) à l'aide d'une échelle à 4 points : excellent, bon, modéré ou faible. Le taux global de succès du traitement des hémorragies (défini comme excellent ou bon) était de 93 % (551 sur 591). Sur les 597 hémorragies observées et traitées chez 79 (75 %) des 105 patients, 521 (87 %) des hémorragies ont été traitées par 1 injection et 60 (10 %) avec 2 injections de Refixia.

Le taux de succès et la dose nécessaire au traitement des épisodes hémorragiques étaient indépendants de la localisation de l'hémorragie. Le taux de succès du traitement des épisodes hémorragiques était également indépendant de la nature de l'hémorragie (traumatique ou spontanée).

#### Chirurgie

Trois essais, dont l'un mené spécifiquement en chirurgie, ont inclus 15 interventions chirurgicales majeures et 26 interventions chirurgicales mineures (patients de 13 à 56 ans). L'effet hémostatique de Refixia pendant la chirurgie a été confirmé par un taux de succès de 100 % lors des 15 interventions majeures au cours des essais. Toutes les interventions mineures évaluées se sont déroulées avec succès.

Dans le cadre de l'essai mené spécifiquement en chirurgie, l'analyse d'efficacité comprenait 13 interventions chirurgicales majeures réalisées sur 13 patients adultes et adolescents préalablement traités. Il s'agissait de 9 interventions orthopédiques, 1 intervention gastrointestinale et de 3 interventions de la cavité buccale. Les patients ont reçu une injection préopératoire de 80 UI/kg le jour de l'intervention et des injections postopératoires de 40 UI/kg. La dose préopératoire de 80 UI/kg de Refixia s'est avérée efficace et aucun patient n'a eu besoin de doses supplémentaires le jour de l'intervention chirurgicale. Pendant la période postopératoire, du jour 1 au jour 6 et du jour 7 au jour 13, le nombre médian de doses supplémentaires de 40 UI/kg administrées était de 2,0 et 1,5, respectivement. La consommation totale moyenne de Refixia pendant et après l'intervention chirurgicale était de 241 UI/kg (intervalle : 81 - 460 UI/kg).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Refixia possède une demi-vie prolongée par rapport au facteur IX non modifié. Toutes les études pharmacocinétiques de Refixia ont été menées avec des patients hémophiles B (facteur IX  $\leq 2$  %) préalablement traités. L'analyse des échantillons de plasma a été effectuée par test chromométrique en un temps.

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez l'adolescent et l'adulte sont indiqués dans le tableau 4.

**Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de Refixia (40 UI/kg) chez l'adolescent et l'adulte (moyenne géométrique [CV %])**

Paramètre pharmacocinétique	13 à 17 ans n = 3	≥ 18 ans n = 6
Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) (heures)	103 (14)	115 (10)
Récupération incrémentale (RI) (UI/ml par UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Aire sous la courbe (ASC) <sub>0-168 h</sub> (UI*heures/ml)	91 (22)	93 (15)
Clairance (Cl) (ml/heure/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Temps de résidence moyen (TRM) (heures)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribution ( $V_{EE}$ ) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Activité du facteur IX 168 h après l'administration d'une dose (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel ; récupération incrémentale = récupération incrémentale 30 min après l'administration d'une dose ; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel ; CV = coefficient de variation.

Tous les patients évalués en pharmacocinétique à l'état d'équilibre présentaient des taux d'activité du facteur IX supérieurs à 0,24 UI/ml à 168 heures après l'administration d'une dose hebdomadaire de 40 UI/kg.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de Refixia sont indiqués par tranche d'âge dans le tableau 5. L'utilisation de Refixia chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas indiquée.

**Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de Refixia (40 UI/kg) par tranche d'âge (moyenne géométrique [CV %])**

Paramètre pharmacocinétique	0 à 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 3	≥ 18 ans n = 6
Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) (heures)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Récupération incrémentale (RI) (UI/ml par UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Aire sous la courbe ( $ASC_{inf}$ ) (UI*heures/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clairance (Cl) (ml/heure/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Temps de résidence moyen (TRM) (heures)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume de distribution ( $V_{EE}$ ) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Activité du facteur IX 168 h après l'administration d'une dose (UI/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clairance = clairance ajustée en fonction du poids corporel ; récupération incrémentale = récupération incrémentale 30 min après l'administration d'une dose ; volume de distribution = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel ; CV = coefficient de variation.

Comme attendu, la clairance ajustée en fonction du poids corporel était plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire chez l'enfant ni l'adolescent lors des essais cliniques.

Les taux résiduels moyens à l'état d'équilibre, présentés dans le tableau 6, ont été établis sur la base de toutes les mesures prises toutes les 8 semaines avant l'administration de la dose, à l'état d'équilibre, chez tous les patients recevant 40 UI/kg une fois par semaine. L'utilisation de Refixia n'est pas indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

**Tableau 6 Moyenne des taux résiduels\* de Refixia (40 UI/kg) à l'état d'équilibre**

	0 à 6 ans n = 12	7 à 12 ans n = 13	13 à 17 ans n = 9	18 à 65 ans n = 20
Taux résiduels moyens estimés de facteur IX en UI/ml (IC à 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)

\* Taux résiduels de facteur IX = activité du facteur IX mesurée avant la dose hebdomadaire suivante (5 à 10 jours après l'administration de la dose) à l'état d'équilibre.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés chez 16 patients adultes et adolescents dont 6 avaient un poids normal (IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>) et 10 étaient en surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>). Aucune différence du profil pharmacocinétique n'a été observée entre les patients avec un poids normal et ceux en surpoids.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le singe, lors d'une étude de toxicologie effectuée en administration répétée, des tremblements corporels légers et transitoires ont été observés 3 heures après l'administration de la dose, puis ont diminué en 1 heure. Ces tremblements corporels ont été observés à des doses de Refixia (3 750 IU/kg) 90 fois plus élevées que les doses recommandées chez les hommes (40 UI/kg). Le mécanisme à l'origine de l'apparition des tremblements n'a pas été identifié. Aucun tremblement n'a été signalé lors des essais cliniques.

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et toxicologie en administration répétée chez le rat et le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat et le singe, lors d'études de toxicologie en administration répétée, du polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa a été détecté par coloration immunohistochimique dans des cellules épithéliales du plexus choroïde dans le cerveau. Cette découverte n'était associée à aucune lésion tissulaire ni à aucun signe clinique anormal.

Dans des études de distribution et d'excrétion menées chez la souris et le rat, la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa de Refixia a été largement distribuée dans les organes, puis éliminée des organes et excrétée du plasma dans l'urine (44-56 %) et les selles (28-50%). Selon les données de modélisation utilisant les demi-vies terminales observées (15 à 49 jours) dans des études de distribution tissulaire chez le rat, l'état d'équilibre de la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa sera atteint dans tous les tissus humains en 1 à 2 ans de traitement.

Aucune étude à long terme chez l'animal destinée à évaluer le potentiel cancérogène de Refixia ni aucune étude visant à déterminer les effets de Refixia sur la génotoxicité, la fertilité, et les fonctions de reproduction et de développement n'a été réalisée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Chlorure de sodium

Histidine

Saccharose

Polysorbate 80

Mannitol

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

#### Solvant

Histidine

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni reconstitué avec des solutions pour perfusion autres que le solvant histidine fourni.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Avant ouverture

2 ans. Pendant la durée de conservation, Refixia peut être conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période unique de 6 mois maximum. Une fois que le produit a été retiré du

réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé. Indiquer le début de la période de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur.

#### Après reconstitution

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et pendant 4 heures à température ambiante ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ).

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être immédiatement utilisé. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité des utilisateurs et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à température ambiante ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et à température ambiante, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque emballage contient :

- 1 flacon en verre (type I) avec poudre et bouchon en caoutchouc chlorobutyle
- 1 adaptateur pour flacon stérile pour la reconstitution
- 1 seringue préremplie de 4 ml de solvant d'histidine avec valve antiretour (polypropylène), un piston en caoutchouc (bromobutyle) et une extrémité de capuchon avec bouchon (bromobutyle)
- 1 tige de piston (polypropylène).

Boîte de 1.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Refixia doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni dans la seringue. Après reconstitution, la solution est un liquide limpide et incolore, dépourvu de particules visibles. Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules ou d'une décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des dépôts.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la notice.

Le débit d'injection doit être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne doit pas dépasser 4 ml/min.

Un dispositif de perfusion (tubulure et aiguille papillon), des tampons stériles imbibés d'alcool, des compresses de gaze et des pansements seront également nécessaires. Ces dispositifs ne sont pas inclus dans l'emballage de Refixia.

Toujours utiliser une technique aseptique.

#### Élimination

Après injection, éliminer en toute sécurité la seringue avec le dispositif de perfusion et le flacon avec l'adaptateur pour flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus/organes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle découlant d'un registre de patients hémophiles selon un protocole convenu.	Soumission des résultats d'étude Q2-2028

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étui

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Refixia 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

nonacog bêta pégol  
(facteur IX de coagulation recombinant)

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Poudre : 500 UI de nonacog bêta pégol (approx. 125 UI/ml après reconstitution),

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

**Poudre :**

chlorure de sodium, histidine, saccharose, polysorbate 80, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : histidine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

**Poudre et solvant pour solution injectable**

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant en seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

### 7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler  
Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

Date de sortie du réfrigérateur : \_\_\_\_\_

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1193/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Refixia 500 UI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Refixia 500 UI, poudre pour solution injectable

nonacog bêta pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 UI

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Étui

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Refixia 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

nonacog bêta pégol  
(facteur IX de coagulation recombinant)

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Poudre : 1 000 UI de nonacog bêta pégol (approx. 250 UI/ml après reconstitution),

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**Poudre :**

chlorure de sodium, histidine, saccharose, polysorbate 80, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : histidine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre et solvant pour solution injectable**

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant en seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

### **7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler  
Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

Date de sortie du réfrigérateur : \_\_\_\_\_

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1193/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Refixia 1 000 UI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Refixia 1 000 UI, poudre pour solution injectable

nonacog bêta pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 000 UI

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Étui

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Refixia 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

nonacog bêta pégol  
(facteur IX de coagulation recombinant)

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Poudre : 2 000 UI de nonacog bêta pégol (approx. 500 UI/ml après reconstitution),

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**Poudre :**

chlorure de sodium, histidine, saccharose, polysorbate 80, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

Solvant : histidine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre et solvant pour solution injectable**

L'emballage contient : 1 flacon de poudre, 4 ml de solvant en seringue préremplie, 1 tige de piston et 1 adaptateur pour flacon

### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse, après reconstitution

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

### **7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler  
Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

Date de sortie du réfrigérateur : \_\_\_\_\_

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1193/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Refixia 2 000 UI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Refixia 2 000 UI, poudre pour solution injectable

nonacog bêta pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 000 UI

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Refixia

Solution d'histidine

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

4 ml

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Refixia 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Refixia 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Refixia 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**  
nonacog bêta pégol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Refixia et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Refixia ?
3. Comment utiliser Refixia ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Refixia ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Refixia et dans quels cas est-il utilisé ?

#### Qu'est-ce que Refixia ?

Refixia contient la substance active nonacog bêta pégol. Refixia est un facteur IX de coagulation recombinant de longue durée d'action. Le facteur IX est une protéine naturellement présente dans le sang qui aide à arrêter les saignements.

#### Dans quels cas Refixia est-il utilisé ?

Refixia est utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX).

Chez les patients atteints d'une hémophilie B, le facteur IX est absent ou ne fonctionne pas correctement. Refixia remplace ce facteur IX manquant ou défectueux et aide ainsi le sang à former un caillot au niveau du site du saignement. En cas de saignement, Refixia est activé dans le sang pour former du facteur IX.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Refixia ?

#### N'utilisez jamais Refixia :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

Si vous ne savez pas si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

## **Avertissements et précautions**

### **Réactions allergiques et développement d'inhibiteurs**

Il y a un risque rare que vous développiez une réaction allergique soudaine et sévère (par exemple une réaction anaphylactique) à Refixia. Arrêtez l'injection et contactez immédiatement votre médecin ou les urgences si vous avez des signes d'une réaction allergique tels qu'une éruption cutanée, une urticaire, des marques rouges, des démangeaisons sur de grandes surfaces de peau, une rougeur et/ou un gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou des mains, des difficultés à avaler ou à respirer, un essoufflement, une respiration sifflante, une oppression dans la poitrine, une peau froide et pâle, des battements de cœur rapides et/ou des vertiges.

Votre médecin devra certainement traiter rapidement ces réactions. Il pourra également effectuer une analyse sanguine pour vérifier si vous avez développé des inhibiteurs du facteur IX (anticorps neutralisants) contre votre médicament, car le développement d'inhibiteurs peut s'accompagner de réactions allergiques. Si vous possédez ce type d'anticorps, vous pouvez présenter un risque accru de réactions allergiques soudaines et sévères (par exemple une réaction anaphylactique) lors d'un futur traitement par le facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques avec le facteur IX, votre traitement initial avec Refixia doit être administré dans un centre médical ou en présence de professionnels de santé, dans un établissement permettant de fournir un traitement approprié en cas de réactions allergiques éventuelles.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si votre saignement ne s'arrête pas comme prévu ou si vous devez augmenter de manière significative vos doses de Refixia pour arrêter un saignement. Votre médecin effectuera une analyse sanguine pour vérifier si vous avez développé des inhibiteurs (anticorps neutralisants) contre Refixia. Le risque de développement d'inhibiteurs est maximal si vous n'avez encore jamais été traité avec des médicaments contenant des facteurs IX (en particulier chez les enfants en bas âge).

### **Caillots sanguins**

Informez votre médecin si l'une des situations suivantes vous concerne car il existe un risque accru de formation de caillots sanguins pendant le traitement avec Refixia :

- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale
- vous souffrez d'une autre maladie grave, telle qu'une maladie du foie ou du cœur, ou un cancer
- vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque, telle qu'une hypertension artérielle, une obésité ou un tabagisme.

### **Maladie des reins (syndrome néphrotique)**

Il y a un risque rare de développer une maladie spécifique des reins appelée « syndrome néphrotique » après l'administration de doses élevées de facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B et présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

### **Problèmes liés au cathéter**

Si vous avez un dispositif pour accès veineux central (DAVC), vous pouvez développer des infections ou des caillots sanguins au niveau du site du cathéter.

### **Autres médicaments et Refixia**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Refixia.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Refixia n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Refixia contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser Refixia ?**

Le traitement par Refixia sera initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'une hémophilie B. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute concernant l'utilisation de Refixia.

Votre médecin calculera votre dose pour vous. Elle dépendra de votre poids et de l'indication du médicament.

#### **Prévention des saignements**

La dose de Refixia est de 40 unités internationales (UI) par kg de poids corporel. Elle est administrée en 1 injection par semaine. En fonction de vos besoins, votre médecin peut choisir une autre dose, ou modifier la fréquence de vos injections.

#### **Traitement des saignements**

La dose de Refixia est de 40 unités internationales (UI) par kg de poids corporel. En fonction de la localisation et de la sévérité du saignement, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus importante (80 UI par kg) ou d'injections supplémentaires. Discutez avec votre médecin de la dose et du nombre d'injections dont vous avez besoin.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Refixia est à utiliser uniquement chez les adolescents (à partir de l'âge de 12 ans). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et est identique à celle des adultes.

#### **Comment administrer Refixia**

Refixia s'administre par injection dans une veine. Voir les « Instructions d'utilisation de Refixia » pour plus d'informations.

#### **Si vous avez utilisé plus de Refixia que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Refixia que vous n'auriez dû, contactez votre médecin.

Si vous devez augmenter significativement votre dose de Refixia pour arrêter un saignement, consultez immédiatement votre médecin. Pour plus d'informations, voir « Réactions allergiques et développement d'inhibiteurs » à la rubrique 2.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Refixia**

Si vous oubliez une dose, injectez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En cas de doute, consultez votre médecin.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Refixia**

Si vous arrêtez d'utiliser Refixia, il est possible que vous ne soyez plus protégé contre les saignements ou qu'un saignement en cours ne s'arrête pas. N'arrêtez pas votre traitement par Refixia sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques sont possibles avec ce médicament.

Si des réactions allergiques soudaines et graves (par exemple réactions anaphylactiques) surviennent, l'injection doit être immédiatement interrompue. Vous devez immédiatement contacter votre médecin ou les urgences si vous présentez des signes précoces d'une réaction allergique tels que :

- difficulté à avaler ou à respirer
- essoufflement ou respiration sifflante
- oppression thoracique
- rougeur et/ou gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou des mains
- éruption cutanée, urticaire, marques rouges ou démangeaisons
- peau pâle et froide, battements de cœur rapides et/ou vertiges (pression artérielle basse).

#### **Les effets indésirables suivants ont été observés avec Refixia :**

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- démangeaisons (prurit)
- réactions cutanées au niveau du site d'injection
- nausées
- très forte fatigue.

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réactions allergiques (hypersensibilité). Elles peuvent devenir sévères et mettre en jeu le pronostic vital (réactions anaphylactiques)
- palpitations cardiaques
- bouffées de chaleur.

**Effets indésirables de fréquence indéterminée** (la fréquence de ces effets indésirables ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- anticorps neutralisants (inhibiteurs).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Refixia ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Refixia après la date de péremption indiquée sur l'emballage, ainsi que sur les étiquettes du flacon et de la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Refixia peut être sorti du réfrigérateur pendant une période maximale de 6 mois et conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C). Indiquez sur l'emballage la date à laquelle Refixia est sorti du réfrigérateur et conservé à température ambiante. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. Si le médicament n'a pas été utilisé avant la nouvelle date de péremption, il doit être jeté. Le médicament ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

Effectuez l'injection immédiatement après la reconstitution. Si le médicament ne peut pas être utilisé immédiatement, utilisez-le dans les 24 heures s'il est conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, ou dans les 4 heures s'il est conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C.

La poudre dans le flacon est de couleur blanche à blanc cassé. N'utilisez pas la poudre si elle a changé de couleur.

La solution reconstituée sera limpide et incolore. N'utilisez pas la solution reconstituée si vous constatez la présence de particules ou une décoloration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Refixia**

- La substance active est le nonacog bêta pégol (facteur IX de coagulation humain pégylé [ADNr]). Chaque flacon de Refixia contient nominaleme nt 500 UI, 1 000 UI ou 2 000 UI de nonacog bêta pégol, ce qui correspond à environ 125 UI/ml, 250 UI/ml ou 500 UI/ml respectivement, après reconstitution avec le solvant d'histidine.
- Les autres composants de la poudre sont le chlorure de sodium, l'histidine, le saccharose, le polysorbate 80, le mannitol, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique.
- Les composants du solvant stérilisé sont l'histidine, l'eau pour préparations injectables, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique.

### **Comment se présente Refixia et contenu de l'emballage extérieur**

- Refixia est fourni sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable (500 UI, 1 000 UI ou 2 000 UI de poudre en flacon, 4 ml de solvant en seringue préremplie, une tige de piston et un adaptateur pour flacon ; boîte de 1).
- La poudre est blanche à blanc cassé et le solvant est limpide et incolore.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **Instructions d'utilisation de Refixia**

Veillez lire attentivement ces instructions avant d'utiliser Refixia.

Refixia est fourni sous forme de poudre. Avant l'injection, il doit être reconstitué avec le solvant fourni dans la seringue. Le solvant est une solution d'histidine. Le produit reconstitué doit être injecté dans votre veine (injection intraveineuse [IV]). Le matériel contenu dans cet emballage est destiné à la reconstitution et à l'injection de Refixia.

Vous aurez également besoin d'un dispositif de perfusion (tubulure et aiguille papillon), de tampons stériles imbibés d'alcool, de compresses de gaze et de pansements. Ces éléments ne sont pas inclus dans l'emballage de Refixia.

**N'utilisez pas le matériel sans avoir été préalablement formé par votre médecin ou infirmier/ère.**

**Lavez-vous toujours les mains et vérifiez que l'espace qui vous entoure est propre.**

Lorsque vous préparez et injectez le médicament directement dans vos veines, il est important **d'utiliser une technique propre et sans germe (aseptique)**. Une technique incorrecte peut introduire des germes susceptibles d'infecter le sang.

**N'ouvrez le matériel que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.**

**N'utilisez pas le matériel s'il est tombé ou s'il a été endommagé.** Utilisez plutôt un nouvel emballage.

**N'utilisez pas le matériel après la date de péremption.** Utilisez plutôt un nouvel emballage. La date de péremption est imprimée sur l'emballage extérieur, sur le flacon, sur l'adaptateur pour flacon et sur la seringue préremplie.

**N'utilisez pas le matériel si vous soupçonnez une contamination.** Utilisez plutôt un nouvel emballage.

**Ne jetez aucun élément avant d'avoir injecté la solution reconstituée.**

**Le matériel est à usage unique.**

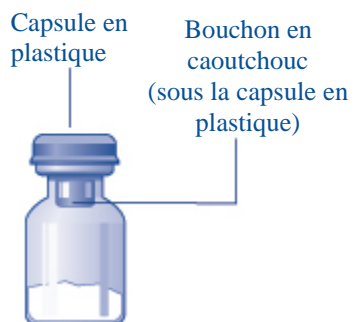
### **Contenu**

L'emballage contient :

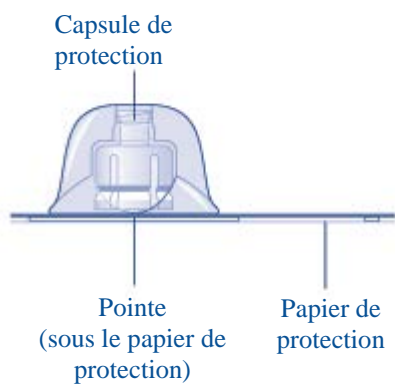
- 1 flacon contenant la poudre de Refixia
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 tige de piston (placée sous la seringue)

## Vue d'ensemble

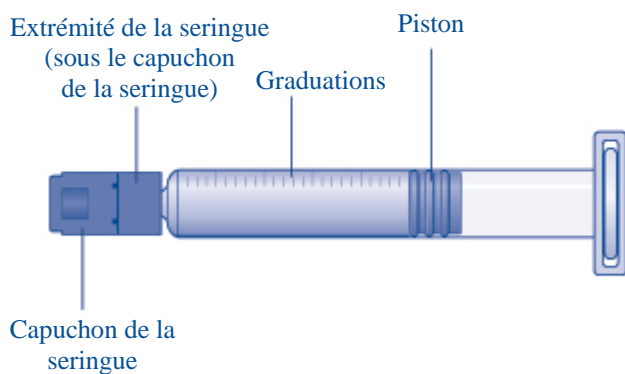
### Flacon contenant la poudre de Refixia



### Adaptateur pour flacon



### Seringue préremplie de solvant





### Tige du piston





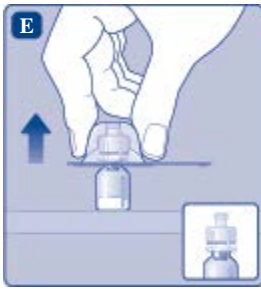
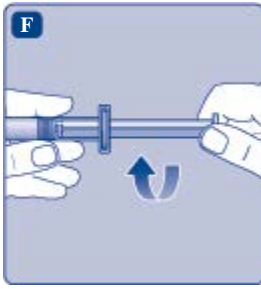
#### 1. Préparez le flacon et la seringue





- **Prenez le nombre d’emballages de Refixia dont vous avez besoin.**
- **Vérifiez la date de péremption.**
- **Vérifiez le nom, le dosage et la couleur** de l’emballage, pour vous assurer qu’il contient le bon produit.
- **Lavez-vous les mains** et séchez-les correctement à l’aide d’une serviette propre ou à l’air libre.
- Sortez le flacon, l’adaptateur pour flacon et la seringue préremplie de l’emballage.  
**Laissez la tige du piston dans l’emballage sans la toucher.**
- **Amenez le flacon et la seringue préremplie à température ambiante.** Vous pouvez pour cela les tenir dans vos mains jusqu’à ce qu’ils soient aussi chauds que vos mains.
- **N’utilisez pas une autre méthode pour réchauffer** le flacon et la seringue préremplie.



- **Retirez la capsule en plastique** du flacon. **Si la capsule est défectueuse ou manquante, n’utilisez pas le flacon.**
- **Essuyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon stérile imbibé d’alcool** et laissez-le sécher pendant quelques secondes à l’air libre avant utilisation pour assurer une stérilité optimale.
- **Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc avec vos doigts en raison du risque de transfert de germes.**



<p><b>2. Fixez l'adaptateur pour flacon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retirez le papier de protection de l'adaptateur pour flacon.</li> </ul> <p><b>Si le papier de protection n'est pas entièrement scellé ou s'il est déchiré, n'utilisez pas l'adaptateur pour flacon.</b></p> <p><b>Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon de sa capsule de protection avec vos doigts.</b> Si vous touchez la pointe de l'adaptateur pour flacon, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Placez le flacon sur une surface plane et solide.</b></li> <li><b>Retournez la capsule de protection et fixez l'adaptateur au flacon.</b></li> </ul> <p><b>Une fois attaché, ne retirez pas l'adaptateur pour flacon du flacon.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pressez légèrement la capsule de protection</b> avec le pouce et l'index, comme indiqué.</li> </ul> <p><b>Retirez la capsule de protection de l'adaptateur pour flacon.</b></p> <p><b>Ne soulevez pas l'adaptateur du flacon</b> lors du retrait de la capsule de protection.</p>	
<p><b>3. Fixez la tige de piston sur la seringue</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Saisissez la tige du piston par l'extrémité large et retirez-la de l'emballage. <b>Ne touchez pas les côtés ou le pas de vis de la tige du piston.</b> Si vous touchez les côtés ou le pas de vis, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</li> <li>Vissez <b>immédiatement</b> la tige du piston à la seringue en la faisant tourner, dans le sens des aiguilles d'une montre, dans le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon de la seringue</b> préremplie en l'inclinant vers le bas jusqu'à ce que la perforation cède.</li> <li>• <b>Ne touchez pas l'extrémité de la seringue sous le capuchon de la seringue.</b> Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes de vos doigts.</li> </ul> <p><b>Si le capuchon de la seringue est défait ou manquant, n'utilisez pas la seringue préremplie.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vissez solidement la seringue préremplie</b> sur l'adaptateur pour flacon jusqu'à ce que vous sentiez une résistance.</li> </ul>	
<p><b>4. Reconstituez la poudre avec le solvant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maintenez la seringue préremplie légèrement inclinée</b> avec le flacon placé vers le bas.</li> <li>• <b>Appuyez sur la tige du piston</b> pour injecter la totalité du solvant dans le flacon.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maintenez la tige du piston enfoncée et agitez</b> doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.</li> </ul> <p><b>Ne secouez pas le flacon car cela entraînerait la formation de mousse.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vérifiez la solution reconstituée.</b> Elle doit être limpide et incolore et ne présenter aucune particule visible. <b>Si vous remarquez des particules ou une décoloration, ne l'utilisez pas.</b> Utilisez un emballage neuf à la place.</li> </ul>	
<p><b>Il est recommandé d'utiliser Refixia immédiatement après sa reconstitution.</b> En effet, si ce n'est pas le cas, il est possible que le médicament ne soit plus stérile et entraîne une infection.</p> <p><b>Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution de Refixia reconstituée,</b> elle doit être utilisée dans les 4 heures si elle est conservée à température ambiante (jusqu'à 30°C) et dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conservez le produit reconstitué dans le flacon.</p> <p><b>Ne congelez pas la solution de Refixia reconstituée et ne la conservez pas dans des seringues.</b></p>	

Conservez la solution de Refixia reconstituée à l'abri de la lumière.



Si votre dose nécessite plus d'un flacon, répétez les étapes **A** à **J** à l'aide de flacons, adaptateurs pour flacon et seringues préremplies supplémentaires jusqu'à atteindre la dose requise.

- **Maintenez la tige du piston complètement enfoncée.**
- **Retournez la seringue** avec le flacon.
- **Arrêtez d'appuyer sur la tige du piston et laissez-la revenir** pendant que la solution reconstituée remplit la seringue.
- **Tirez légèrement la tige du piston vers le bas** pour transférer la solution reconstituée dans la seringue.
- **Si vous n'avez besoin que d'une partie du contenu du flacon, utilisez les graduations de la seringue pour mesurer la quantité de solution reconstituée que vous retirez, conformément aux instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.**

Si, à n'importe quel moment, il y a trop d'air dans la seringue, réinjectez l'air dans le flacon.

- Tout en maintenant le flacon retourné, **tapotez doucement la seringue** pour laisser les bulles d'air remonter à la surface.
- **Poussez la tige du piston** lentement jusqu'à ce que toutes les bulles d'air aient disparu.



- **Dévissez l'adaptateur pour flacon** et le flacon.
- **Ne touchez pas l'extrémité de la seringue.** Si vous touchez l'extrémité de la seringue, vous risquez de transférer des germes.



## 5. Injectez la solution reconstituée

Refixia est désormais prêt à être injecté dans votre veine.

- Injectez la solution reconstituée conformément aux instructions de votre médecin ou infirmier/ère.
- Injectez lentement en 1 à 3 minutes.
- Ne mélangez Refixia avec aucun autre médicament ou solution pour perfusion intraveineuse.

## Injection de Refixia via un connecteur de sécurité pour cathéter intraveineux (IV)

**Attention :** la seringue préremplie est en verre et conçue pour être compatible avec un connecteur luer-lock standard. Certains connecteurs de sécurité avec des pointes internes ne sont pas compatibles avec la seringue préremplie. Cette incompatibilité pourrait entraver l'administration du médicament et/ou endommager le connecteur de sécurité.

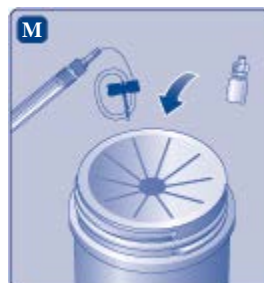
Injection de la solution via un dispositif d'accès veineux central (DAVC) tel qu'un cathéter veineux central ou une chambre implantable :

- Utilisez une technique propre et sans germe (aseptique). Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère pour une utilisation adéquate de votre connecteur et de votre DAVC.
- L'injection dans un DAVC peut nécessiter l'utilisation d'une seringue stérile en plastique de 10 ml pour le retrait de la solution reconstituée. Cela doit être réalisé tout de suite après l'étape J.
- Si la tubulure du DAVC doit être rincée avant ou après l'injection de Refixia, utilisez une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

### Élimination des déchets

- **Après l'injection, éliminez en toute sécurité** la solution de Refixia inutilisée, la seringue avec le dispositif de perfusion, le flacon avec son adaptateur et les autres déchets conformément aux instructions de votre pharmacien.

Ne les jetez pas avec les ordures ménagères ordinaires.



**Ne désassemblez pas le matériel avant de le jeter.**

**Ne réutilisez pas le matériel.**