

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih nominalment 500 IU ta' nonacog beta pegol*.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' Refixia jkun fih madwar 125 IU ta' nonacog beta pegol.

Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih nominalment 1000 IU ta' nonacog beta pegol*.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' Refixia jkun fih madwar 250 IU ta' nonacog beta pegol.

Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih nominalment 2000 IU ta' nonacog beta pegol*.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' Refixia jkun fih madwar 500 IU ta' nonacog beta pegol.

*fattur IX uman rikombinanti, prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti, ikkonjugat b' mod kovalenti ma' 40 kDa polyethylene-glycol (PEG).

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) tiġi stabbilita bl-użu tat-test ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed tal-Farmakopea Ewropea. L-attività speċifika ta' Refixia hija madwar 152 IU/mg ta' proteina.

Refixia hu fattur IX uman rikombinanti (rFIX) ippurifikat b' 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) imwahaħal b' mod selettiv ma' N-linked glycans speċifiċi fil-peptide ta' attivazzjoni ta' rFIX. Wara l-attivazzjoni ta' Refixia, il-peptide ta' attivazzjoni inkluz il-parti tal-polyethylene-glycol 40 kDa tinqata' u b' hekk tibqa' l-molekula attivata nattiva ta' fattur IX. Is-sekwenza primarja ta' amino aċidi tal-rFIX f' Refixia hija identika għall-forma allelika Ala148 ta' fattur IX li ġej mill-plażma uman. Ma jintużaw l-ebda addittivi ġejjin mill-bnedmin jew mill-annimali fil-koltura taċ-ċelluli, fil-purifikazzjoni, fil-konjugazzjoni, jew fil-formulazzjoni ta' Refixia.

Eċċipjent b'effett magħruf
Anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f' kull kunjett.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

It-trab hu ta' kulur abjad sa off-white.

Is-solvent hu ċar u bla kulur.

pH: 6.4.

Osmolalità: 272 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi għall-fsada f' pazjenti minn 12-il sena 'l fuq b'emofilja B (defiċjenza kongenitali tal-fattur IX).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha ssir taħt is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-emofilja.

Pazjenti li ma kinux ikkurati qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Refixia f' pazjenti li ma kinux ikkurati qabel ma ġewx determinati s'issa.

Monitoraġġ tal-kura

Il-monitoraġġ ta' rutina tal-livelli ta' attività ta' fattur IX għall-iskop tal-aġġustament tad-doża mhuwiex meħtieġ. Fil-programm ta' provi kliniċi, ma twettaq l-ebda aġġustament tad-doża. Ġew osservati livelli minimi medji ta' fattur IX fi stat fiss oghla minn 15% għall-gruppi kollha ta' età, ara sezzjoni 5.2 għad-dettalji.

Minhabba l-interferenza ta' polyethylene glycol (PEG) fl-assaġġ ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed ma' diversi reaġenti ta' aPTT, hu rakkomandat l-użu ta' assaġġ kromogeniku (eż. Rox Factor IX jew Biophen) meta jkun meħtieġ il-monitoraġġ. Jekk assaġġ kromogeniku ma jkun disponibbli, hu rakkomandat l-użu ta' assaġġ ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed ma' reaġent ta' aPTT (eż. Cephascreen), ikkwalfikat għall-użu ma' Refixia. Għall-prodotti tal-fattur modifikati li jgħidmu fit-tul, hu magħruf li r-riżultati tal-assaġġ ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed huma dipendenti hafna fuq ir-reaġent ta' aPTT u l-istandard ta' referenza użati. Għal Refixia, xi reaġenti jikkawżaw sottovalutazzjoni (30-50%), filwaqt li l-biċċa l-kbira tar-reaġenti li jkun fihom is-silika jikkawżaw sopravalutazzjoni severa tal-attività ta' fattur IX (aktar minn 400%). Għalhekk, reaġenti bbażati fuq is-silika għandhom jiġu evitati. L-użu ta' laboratorju ta' referenza hu rakkomandat meta assaġġ kromogeniku jew assaġġ ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed ikkwalfikat ma jkunux disponibbli lokalment.

Pożoloġija

In-numru ta' unitajiet ta' fattur IX mogħtija huwa mfisser f' Unitajiet Internazzjonali (IU – International Units), li huma marbuta mal-istandard attwali tal-WHO għall-prodotti tal-fattur IX. L-attività ta' fattur IX fil-plażma hija mfissra jew bħala perċentwal (imqabbla mal-plażma normali tal-bniedem) jew f' Unitajiet Internazzjonali (imqabbla ma' Standard Internazzjonali għall-fattur IX fil-plażma).

Profilassi ta' rutina

40 IU/kg ta' piż tal-ġisem darba fil-ġimgħa.

Jistgħu jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-dozi u fil-hinijiet ta' meta jinghataw id-dozi skont il-livelli miksuba ta' FIX u t-tendenza ta' fsada fuq bażi individwali. L-inqas livelli miksuba b'skeda ta' dożaġġ ta' 40 UI/kg kull ġimgħa huma mogħtija fil-qosor f' sezzjoni 5.2.

Pazjenti fuq profilassi li jinsew jieħdu doża, għandhom jieħdu d-doża tagħhom malli jindunaw u mbagħad ikomplu bl-iskeda tal-ġhota tad-doża normali tagħhom ta' darba fil-ġimgħa. Doża doppja għandha tiġi evitata.

Kura skont il-bżonn

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-post u s-severità tal-fsada, ara Tabella 1 għall-gwida dwar l-ghoti tad-doża f'każ ta' episodji ta' fsada.

Tabella 1 Kura ta' episodji ta' fsada b' Refixia

Grad ta' emorragija	Doża rakkomandata f' IU/kg ta' Refixia	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti tad-doża
Emartrozi bikrija, fsada mill-muskoli jew fsada mill-ħalq. Emartrozi aktar estensiva, fsada mill-muskoli jew ematoma.	40	Doża wahda hi rakkomandata.
Emorragiji severi jew ta' periklu għall-ħajja.	80	Jistgħu jingħataw dozi addizzjonali ta' 40 IU/kg.

Kirurgija

Il-livell tad-doża u l-intervalli tal-ghoti tad-doża għal kirurgija jiddependu fuq il-proċedura u l-prattika lokali. Rakkomandazzjonijiet ġenerali huma pprovduti f' Tabella 2.

Tabella 2 Kura f'każ ta' kirurgija b' Refixia

Tip ta' proċedura kirurgika	Doża rakkomandata f' IU/kg ta' Refixia	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti tad-doża
Kirurgija minuri inkluż qluġ ta' snien.	40	Jistgħu jingħataw dozi addizzjonali jekk ikun meħtieġ.
Kirurgija maġġuri.	80	Doża qabel l-operazzjoni.
	40	Ikkunsidra żewġ dozi ripetuti ta' 40 IU/kg (f' intervalli ta' 1-3 ijiem) fl-ewwel ġimgħa wara l-kirurgija. Minħabba l-half-life twila ta' Refixia, il-frekwenza tal-ghoti tad-doża fil-perjodu wara l-kirurgija jista' jiġi estiż għal darba fil-ġimgħa wara l-ewwel ġimgħa, sakemm tieqaf il-fsada u jinkiseb il-fejqa.

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża fl-adolexxenti (12-18-il sena) huma l-istess bħal dawk tal-adulti: 40 IU/kg ta' piż tal-ġisem. Is-sigurtà ta' Refixia għal tul ta' żmien fit-tfal inqas minn 12-il sena għadha ma ġietx stabbilita.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Refixia jinghata permezz ta' injezzjoni f' daqqa ġol-vini fuq diversi minuti wara r-rikostituzzjoni tat-trab għall-injezzjoni bis-solvent histidine. Ir-rata tal-ġhoti għandha tiġi stabbilita skont il-livell ta' kumidità tal-pazjent sa rata massima ta' injezzjoni ta' 4 ml/min.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

F'każ li tittiehed mill-pazjent innfisu jew tinghata mill-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent, hu meħtieġ tahrig xieraq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Reazzjoni allergika magħrufa għall-proteina tal-hamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku huma possibbli b'Refixia. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-hamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott mediċinali u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż horriqija, urtikarja mifruxa, tagħfis fis-sider, tharhir, pressjoni baxxa, u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Wara kura ripetuta bi prodotti tal-fattur IX ta' koagulazzjoni umana (rDNA), il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) li għandhom jiġu kkwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU – Betsada Units) bl-użu ta' ttestjar bijoloġiku xieraq.

Kien hemm rapporti fil-letteratura li juru korrelazzjoni bejn l-okkorrenza ta' impeditur ta' fattur IX u reazzjonijiet allergiċi. Għalhekk, pazjenti li jkollhom reazzjonijiet allergiċi għandhom jiġu evalwati għall-preżenza ta' inibitur. Wiehed għandu jkun jaf li pazjenti b'inibitur tal-fattur IX jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' anafilassi jekk jerga' jingħatalhom il-fattur IX.

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi bi prodotti tal-fattur IX, l-ġhoti tal-bidu tal-fattur IX għandu, skont il-fehma tat-tabib li qed jitratta, isir taħt sorveljanza medika fejn tista' tiġi provduta kura medika xierqa għal reazzjonijiet allergiċi.

F'każ ta' livelli residwi ta' attività ta' FIX, hemm riskju ta' interferenza meta jsir l-assaġġ Bethesda mmodifikat ta' Nijmegen għall-ittestjar tal-inibitur. Għalhekk, hu rakkomandat pass ta' tishin minn qabel jew *wash-out* sabiex jiġi żgurat is-sejbien ta' inibituri b'titres baxxi.

Tromboemboliżmu

Minhabba r-riskju potenzjali ta' kumplikazzjonijiet trombotiċi, għandha tinbeda sorveljanza klinika għal sintomi bikrin ta' koagulopatija trombotika u li tikkonsma b'ittestjar bijoloġiku xieraq meta wiehed jagħti dan il-prodott lill-pazjenti b'mard tal-fwied, lill-pazjenti wara operazzjonijiet, lit-trabi tat-twelid, jew lill-pazjenti li qegħdin f'riskju ta' fenomeni trombotiċi jew DIC. F'kull waħda minn dawn is-sitwazzjonijiet, il-benefiċċju tal-kura b'Refixia għandu jitqies fid-dawl tar-riskju ta' dawn il-kumplikazzjonijiet.

Avveniment kardjovaskulari

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari diġà eżistenti, terapija ta' sostituzzjoni b'FIX tista' żżid ir-riskju kardjovaskulari.

Kumplikazzjonijiet marbuta mal-kateter

Jekk ikun hemm bżonn ta' apparat li jagħti aċċess għall-vina ċentrali (CVAD, central venous access device), wiehed irid joqgħod attent għar-riskju ta' kumplikazzjonijiet marbuta ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batterimja u trombozi fis-sit tal-kateter.

Popolazzjoni pedjatrika

Refixia mhux indikat għall-użu fit-tfal (taħt it-12-il sena). It-twissijiet u l-prekawzzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għall-adolesxenti (12-18-il sena).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri huwa essenzjalment "hies mis-sodium".

Registrazzjoni tal-użu

Hu rakkomandat bis-shiħ li kull darba li jingħata Refixia lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm konnessjoni bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma kienu rrapportati l-ebda interazzjonijiet bejn il-prodotti tal-fattur IX uman ta' koagulazzjoni (rDNA) u prodotti mediċinali ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma twettqux studji ta' riproduzzjoni fl-animali b'fattur IX. Abbażi tal-okkorrenza rari ta' emofilja B fin-nisa, mhijiex disponibbli esperjenza dwar l-użu tal-fattur IX waqt it-tqala u t-treddigh. Għalhekk, il-fattur IX għandu jintuża waqt it-tqala u t-treddigh biss jekk ikun indikat b'mod ċar.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Refixia m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jew allergiċi (li jistgħu jinkludu anġjoedima, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tkexkix ta' bard, fwawar, urtikarja mifruxa, uġiġh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, nawsja, nuqqas ta' kwiet, takikardija, tagħfis fis-sider, tingiż, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari bi prodotti tal-fattur IX rikombinanti u jistgħu f'xi każijiet jiżviluppaw f'anafilassi qawwija (inkluż xokk). F'xi każijiet, dawn ir-reazzjonijiet żviluppaw f'anafilassi severa, u sehew b'assoċjazzjoni mill-qrib maż-żmien tal-iżvilupp ta' inibituri ta' fattur IX (ara wkoll sezzjoni 4.4). Ġie rrapportat sindromu nefrotiku wara prova ta' induzzjoni ta' tolleranza immuni f'pazjenti b'emofilja B b'inibituri ta' fattur IX u storja ta' reazzjoni allergika.

B'mod rari hafna, kien osservat żvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva marbuta miegħu.

Pazjenti b'emofilja B jistgħu jiżviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) għall-fattur IX. Jekk isehhu inibituri bħal dawn, il-kundizzjoni titfaċċa bħala rispons kliniku mhux suffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru speċjalizzat tal-emofilja.

Hemm riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici wara l-ghoti ta' prodotti li fihom fattur IX, b'riskju oghla għal preparazzjonijiet b'purità baxxa. L-użu ta' prodotti li fihom fattur IX b'purità baxxa għe assoċjat ma' episodji ta' infart mijokardijaku, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, trombozi vena u embolizmu pulmonari. L-użu ta' prodotti li fihom fattur IX b'purità għolja bħal Refixia, rari jkun assoċjat ma' reazzjonijiet avversi bħal dawn.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

It-tabella pprezentata hawn taht hija skont il-klassifikazzjoni tas-sistemi u tal-organi MedDRA (SOC, system organ classification u Preferred Term Level).

Il-frekwenzi ġew stmati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Total ta' 115-il pazjent raġel li kienu kkurati qabel, b'emofilja B moderata jew severa, ġew esposti għal Refixia għal total ta' 170 sena ta' pazjent fil-provi klinici li tlestew.

Tabella 3 Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi fil-provi klinici

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva Anafilassi Inibituri	Mhux komuni Mhux magħruf Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Nawsja	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk*	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja Fwawar Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni**	Komuni Mhux komuni Komuni

*Ħakk jinkludi t-termini ħakk u ħakk fil-widnejn.

**Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-infużjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fi prova li għadha għaddejja f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel, sehhet anafilassi f'assoċjazzjoni mill-qrib maż-żmien tal-iżvilupp ta' inibituri ta' fattur IX wara l-kura b' Refixia. Ma hemmx dejta biżżejjed biex tipprovi informazzjoni dwar l-inċidenza ta' inibituri f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

Refixia hu indikat għall-pazjenti minn 12-il sena 'l fuq. Ma kienet osservata l-ebda differenza fil-profil ta' sigurtà ta' Refixia bejn pazjenti adolexxenti (12-18-il sena) u pazjenti adulti li kienu kkurati qabel.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi sa 169 IU/kg ġew irrappurtati fi provi kliniċi. Ma ġew irrappurtati l-ebda sintomi assoċjati ma' doži eċċessivi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi, fattur IX tal-koagulazzjoni tad-demm, Kodiċi ATC: B02BD04.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Refixia hu fattur IX uman rikombinanti (rFIX) ippurifikat b'40 kDa polyethylene-glycol (PEG) ikkonjugat mal-proteina. Il-piż molekulari medju ta' Refixia hu ta' madwar 98 kDa, u l-piż molekulari tal-parti tal-proteina waħedha hu ta' 56 kDa. Malli ssir l-attivazzjoni ta' Refixia, il-peptide ta' attivazzjoni li tinkludi l-parti ta' 40 kDa polyethylene-glycol titneħħa, u tibqa' l-molekula attivata nattiva ta' fattur IX.

Il-fattur IX hu glikoproteina b'katina waħda. Hu fattur tal-koagulazzjoni li jiddependi mill-vitamina K u jiġi sintetizzat fil-fwied. Il-fattur IX jiġi attivat mill-fattur XIa u mill-fattur VII/kumpless ta' fattur tat-tessut. Il-fattur IX attivat, flimkien mal-fattur VIII attivat, jattiva l-fattur X. Il-fattur X attivat jibdel prothrombin fi thrombin. Thrombin imbagħad jibdel fibrinogen f'fibrin u jiġi fformat tagħqid tad-demm. L-emofilja B hija disturb ereditarju ta' tagħqid tad-demm marbut mas-sess tal-persuna minhabba livelli mnaqqsa ta' fattur IX u twassal għal fsada kbira fil-ġogi, fil-muskoli, jew fl-organi interni, b'mod spontanju jew inkella minhabba trawma aċċidentali jew kirurġika. Permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni l-livelli tal-fattur IX fil-plażma jizjeddu, b'hekk issir possibbli korrezzjoni temporanja tad-defiċjenza fil-fattur u korrezzjoni tat-tendenzi għall-fsada.

Effikaċja klinika

Il-programm ta' provi kliniċi li tlesta kien jinkludi prova waħda ta' fażi 1, u erba' provi ta' fażi 3 b'hafna ċentri u mhux ikkontrollati.

Profilassi

Hamsa u erbgħin mill-pazjenti fil-gruppi kollha ta' età ġew ikkurati b'doża profilattika ta' 40 IU/kg fil-ġimgħa fejn 23 (43%) minn dawn il-pazjenti ma kellhom l-ebda episodju ta' fsada.

Prova pivitali

Il-prova pivitali kienet tinkludi 74 pazjenti adolexxenti (minn 13 sa 17-il sena) u adulti (minn 18 sa 65 sena) li kienu kkurati qabel. Il-prova kienet tinkludi fergħa waħda ta' użu skont il-bżonn fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża b'kura għal madwar 28 ġimgħa u żewġ fergħat ta' kura profilattika fejn l-investigaturi biss kienu jafu liema sustanza qed tintuża u l-pazjenti ntaġħzlu b'mod arbitrarju għal kura b'10 IU/kg jew 40 IU/kg darba fil-ġimgħa għal madwar 52 ġimgħa. Meta ġiet imqabbla l-kura b'10 IU/kg ma' 40 IU/kg, ir-rata annwalizzata ta' fsada għall-pazjenti fil-fergħa ta' 40 IU/kg instabet li kienet 49% inqas mir-rata ta' fsada (95% CI) għall-pazjenti fil-fergħa ta' 10 IU/kg ($p < 0.05$).

Il-medjan (IQR) tar-rata globali annwali ta' fsada (ABR, annual bleeding rate) f'pazjenti (13-65 sena) ikkurati b'doża profilattika ta' 40 IU/kg darba fil-ġimgħa kien ta' 1.04 (0.00; 4.01), filwaqt li l-ABR trawmatika kienet ta' 0.00 (0.00; 2.05), l-ABR tal-ġogi kienet ta' 0.97 (0.00; 2.07) u l-ABR spontanja kienet ta' 0.00 (0.00; 0.99).

Ta' min jinnota li l-ABR mhijiex komparabbli bejn konċentri differenti ta' fattur u bejn studji kliniċi differenti.

F'din il-prova piviali f'pazjenti adolexxenti u adulti, kien hemm 70 episodju ta' żvilupp ta' fsada għal 16 mid-29 pazjent fil-fergħa ta' profilassi b'40 IU/kg. Ir-rata globali ta' suċċess għall-kura tal-iżvilupp ta' fsada, kienet ta' 97.1% (67 minn 69 episodju ta' fsada evalwati). Total ta' 69 (98.6%) mis-70 episodju ta' fsada ġew ikkurati b'injezzjoni waħda. L-episodji ta' fsada ġew ikkurati b'Refixia b'40 IU/kg għal fsada hafifa jew moderata.

F'29 pazjent adult u adolexxenti kkurati, 13-il pazjent b'20 ġog fil-mira ġew ikkurati għal sena b'doża profilattika ta' 40 IU/kg fil-ġimgħa. Tmintax minn dawn l-20 ġog (90%) ma kinux għadhom ikkunsidrati aktar bhala ġogi fil-mira fit-tmiem tal-prova.

Kura skont il-bżonn

Fil-prova piviali, kien hemm fergħa tal-istudju fejn 15-il pazjent li ma ntagħzlux b'mod arbitrarju ġew ikkurati bi skeda ta' kura skont il-bżonn b'40 IU/kg għal fsada hafifa jew moderata u 80 IU/kg għal fsada severa. Ir-rata globali ta' suċċess (definita bhala eċċellenti jew tajba) għall-kura tal-fsada kienet ta' 95% b'98% tal-episodji ta' fsada kkurati b'injezzjoni waħda jew b'żewġ injezzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

L-użu ta' Refixia fit-tfal taht it-12-il sena mhuwiex indikat (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Saret prova li kienet tinkludu 25 pazjent pedjatriku kkurati preċedentement (etajiet 0-12-il sena) li rċevew doża profilattika ta' 40 IU/kg darba fil-ġimgħa.

Fi tfal li kellhom minn 0-12-il sena, il-medjan (IQR) tar-rata annwalizzata ta' fsada kien ta' 1.0 (0.00; 2.06), u r-rata ta' fsada spontanja kienet ta' 0.00 (0.00; 0.00).

Għal kura ta' fsada f'pazjenti pedjatriċi, ir-rata globali ta' suċċess (definita bhala eċċellenti jew tajba) kienet ta' 93% (39 minn 42 fsada), fejn 36 (86%) tal-episodji ta' fsada twaqqfu b'injezzjoni waħda, u 5 (12%) mill-episodji ta' fsada twaqqfu b'2 injezzjonijiet ta' Refixia.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet it-tlestija tal-istudju b'Refixia f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Effikaċja emostatika globali

Episodji ta' fsada ġew ikkurati b'Refixia b'40 IU/kg għal fsada hafifa jew moderata, jew bi 80 IU/kg għal fsada severa, fejn episodju wiehed ta' fsada ġie evalwat bhala sever. Twettqet valutazzjoni globali tal-effikaċja emostatika mill-pazjent jew mill-persuna li tiehu hsieb il-pazjent (għall-kura fid-dar) jew investigatur tas-sit tal-istudju (għall-kura taht sorveljanza minn professjonist tal-kura tas-sahħa) bl-użu ta' skala ta' 4 punti: eċċellenti, tajba, moderata, jew batuta. Ir-rata globali ta' suċċess (definita bhala eċċellenti jew tajba) għall-kura tal-fsada kienet ta' 93% (551 minn 591). Mill-597 episodju ta' fsada li ġew ikkurati li kienu osservati f'79 (75%) mill-105 pazjenti, 521 (87%) tal-episodji ta' fsada twaqqfu b'injezzjoni waħda u 60 (10%) tal-episodji ta' fsada twaqqfu b'2 injezzjonijiet ta' Refixia.

Ir-rata ta' suċċess u d-doża meħtieġa għall-kura tal-episodji ta' fsada kienu indipendenti mill-lokalizzazzjoni tal-fsada. Ir-rata ta' suċċess għall-kura ta' episodji ta' fsada kienet indipendenti wkoll minn jekk il-fsada kinitx ta' natura trawmatika jew spontanja.

Kirurgija

Tliet provi, li minnhom prova waħda kienet prova kirurġika ddedikata, kienu jinkludu total ta' 15-il proċedura kirurġika maġġuri u 26 proċedura kirurġika minuri (pazjenti li kellhom minn 13 sa 56 sena). Effett emostatiku ta' Refixia waqt il-kirurgija ġie kkonfermat b'rata ta' suċċess ta' 100% fil-15-il kirurġija maġġuri fil-provi. Il-kirurgiji minuri evalwati kollha li twettqu rnexxew.

Fi prova ddedikata għal kirurgija l- analiżi tal-effikaċja kienet tinkludi 13-il proċedura kirurgika maġġuri mwettqa fi 13-il pazjent adult u adolexxenti li kienu kkurati qabel. Il-proċeduri kienu jinkludu 9 kirurgiji ortopediċi, 1 gastrointestinali, u 3 kirurgiji fil-kavità orali. Il-pazjenti rċievew injezzjoni wahda ta' 80 IU/kg qabel l-operazzjoni fil-jum tal-kirurgija, u injezzjonijiet ta' 40 IU/kg wara l-kirurgija. Id-doża ta' 80 IU/kg ta' Refixia qabel il-kirurgija kienet effettiva u l-ebda pazjent ma kien jehtieg dozi addizzjonali fil-jum tal-kirurgija. Fil-perjodu ta' wara l-kirurgija, minn Jum 1 sa 6 u minn Jum 7 sa 13, il-medjan tan-numru ta' dozi addizzjonali ta' 40 IU/kg mogħtija kien ta' 2.0 u 1.5, rispettivament. Il-medja tal-konsum totali ta' Refixia matul u wara l-kirurgija kienet ta' 241 IU/kg (medda: 81 – 460 IU/kg).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Refixia għandu *half-life* imtawla meta mqabbel ma' fattur IX mhux immodifikat. L-istudji farmakokinetiċi kollha b' Refixia saru f' pazjenti b' emofilja B li kienu hadu kura qabel (fattur IX $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma saret bl-użu tal-assaġġ ta' tagħqid tad-demmi fi stadju wiehed.

Il-parametri farmakokinetiċi fl-istat fiss għall-adolexxenti u l-adulti qed jintwerew f' Tabella 4.

Tabella 4 Parametri farmakokinetiċi fl-istat fiss ta' Refixia (40 IU/kg) fl-adolexxenti u l-adulti (medja ġeometrika (CV %))

Parametru PK	13-17-il sena N=3	≥ 18 -il sena N=6
<i>Half-life</i> ($t_{1/2}$) (sighat)	103 (14)	115 (10)
Irkupru Inkrementali (IR, Incremental Recovery) (IU/ml kull IU/kg)	0.018 (28)	0.019 (20)
Erja taħt il-kurva (AUC, Area under the curve) _{0-168h} (IU*sighat/ml)	91 (22)	93 (15)
Tneħħija (CL, Clearance) (ml/siegha/kg)	0.4 (17)	0.4 (11)
Ħin medju ta' residenza (MRT, Mean residence time) (sighat)	144 (15)	158 (10)
Volum ta' distribuzzjoni (V _{ss} , Volume of distribution) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Attività ta' Fattur IX 168 siegha wara d-dożaġġ (IU/ml)	0.29 (19)	0.32 (17)

Tneħħija = tneħħija aġġustata skont il-piż tal-ġisem; Irkupru inkrementali = irkupru inkrementali 30 minuta wara l-ghoti tad-doża, Volum ta' distribuzzjoni = volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss aġġustat skont il-piż tal-ġisem. CV = koeffiċjent tal-varjazzjoni.

Il-pazjenti kollha evalwati fis-sessjoni farmakokinetika fl-istat fiss kellhom livelli ta' attività ta' fattur IX li kienu aktar minn 0.24 IU/mL 168 siegha wara l-ghoti tad-doża, b' doża ta' 40 IU/kg fil-gimgha.

Parametri farmakokinetiċi ta' doża wahda ta' Refixia huma elenkati skont l-età f' Tabella 5. L-użu ta' Refixia fit-tfal taħt it-12-il sena mhuwiex indikat.

Tabella 5 Parametri farmakokinetiċi ta' doża wahda ta' Refixia (40 IU/kg) f' pazjenti pedjatriċi, adolexxenti u adulti skont l-età (medja ġeometrika (CV))

Parametru PK	0-6 snin N=12	7-12-il sena N=13	13-17-il sena N=3	≥ 18 -il sena N=6
<i>Half-life</i> ($t_{1/2}$)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)

Parametru PK	0-6 snin N=12	7-12-il sena N=13	13-17-il sena N=3	≥18-il sena N=6
(sigħat)				
Irkupru Inkrementali (IR) (IU/ml kull IU/kg)	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
Erja taħt il-kurva (AUC) _{inf} (IU*sigħat/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Tneħħija (CL) (ml/siegha/kg)	0.8 (13)	0.6 (22)	0.5 (30)	0.4 (15)
Ħin medju ta' residenza (MRT) (sigħat)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volum ta' distribuzzjoni (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Attività ta' fattur IX 168 siegha wara l-ghoti tad-doża (IU/ml)	0.08 (16)	0.11 (19)	0.15 (60)	0.17 (31)

Tneħħija = tneħħija aġġustata skont il-piż tal-ġisem; Irkupru inkrementali = Irkupru inkrementali 30 minuta wara l-ghoti tad-doża, Volum ta' distribuzzjoni = volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss aġġustat skont il-piż tal-ġisem. CV = koeffiċjent ta' varjazzjoni.

Kif mistenni, it-tneħħija aġġustata skont il-piż tal-ġisem f' pazjenti pedjatriċi u adolexxenti, kienet oġġa meta mqabbla mal-adulti. Fil-provi kliniċi, ma kien meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti pedjatriċi jew adolexxenti.

Il-livelli minimi medji fl-istat fiss huma pprezentati f' Tabella 6; abbażi tal-kejl kollu qabel id-doża li sar kull 8 ġimghat fl-istat fiss għall-pazjenti kollha fuq doża ta' 40 IU/kg mogħija darba fil-ġimgha. L-użu ta' Refixia fit-tfal taħt it-12-il sena mhux indikat.

Tabella 6 Medja ta' livelli minimi* ta' Refixia (40 IU/kg) fl-istat fiss

	0-6 snin N=12	7 snin-12-il sena N=13	13-17-il sena N=9	18-il sena- 65 sena N=20
Stima tal-medja tal-livelli minimi ta' fattur IX IU/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)

* Livelli minimi ta' fattur IX = attività ta' fattur IX imkejla qabel id-doża ta' kull ġimgha li jkun imiss (5 sa 10 ijiem wara l-ghoti tad-doża) fl-istat fiss.

Il-farmakokinetika ġiet investigata f' 16-il pazjent adult u adolexxenti, li minnhom 6 kellhom piż normali (BMI 18.5-24.9 kg/m²) u 10 kellhom piż żejjed (BMI 25-29.9 kg/m²). Ma kien hemm l-ebda differenzi apparenti fil-profilu farmakokinetiċi bejn pazjenti li kellhom piż normali u dawk b'piż żejjed.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fix-xadini, deher tregħid ħafif u temporanju fil-ġisem 3 sığhat wara li nġhatat id-doża li naqas fi żmien siegħa. Dan it-tregħid fil-ġisem deher b' doži ta' Refixia (3,750 UI/kg), li kienu aktar minn 90 darba oġhla mid-doża rrakkomandata għall-umani (40 UI/kg). Ma ġie identifikat l-ebda mekkaniżmu li kkawża r-roġhda. Ir-roġhda ma ġietx irrappurtata fil-provi kliniċi.

Tagħrif mhux kliniku ma jiżvela ebda tħassib għall-umani skont il-farmakoloġija konvenzjonali ta' sigurtà u l-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u fix-xadini.

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u fix-xadini, instab 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) permezz ta' għoti ta' kulur immunoistokimiku f' ċelluli tal-epitelju tal-choroid plexus fil-moħħ. Din is-sejba ma ġietx assoċjata ma' ħsara fit-tessut jew ma' sinjali kliniċi anormali.

F' studji ta' distribuzzjoni u ta' tneħħija fil-ġrieden u fil-firien, intwera li l-parti 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) ta' Refixia hija distribwita u eliminata sew mill-organi, u mneħħija permezz tal-plażma fl-awrina (44–56%) u l-feċi (28–50%). Skont tagħrif magħmul fuq mudelli bl-użu ta' *half-lives* terminali (15–49 ġurnata) osservati f' studji ta' distribuzzjoni fit-tessuti tal-far, il-parti 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) tilhaq livelli ta' stat fiss fit-tessuti umani kollha fi żmien sena sa sentejn ta' kura.

Studji fit-tul fl-annimali sabiex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku ta' Refixia, jew studji biex jiġu determinati l-effetti ta' Refixia fuq il-ġenotossiċità, il-fertilità, l-iżvilupp, jew ir-riproduzzjoni, ma twettqux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Sodium chloride

Histidine

Sucrose

Polysorbate 80

Mannitol

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

Solvent

Histidine

Ilma għall-injezzjonijiet

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn jew jiġi rikostitwit b' soluzzjonijiet ta' infużjoni oħra minbarra s-solvent ta' histidine pprovdut.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Mhux miftuh:

Sentejn. Waqt il-perjodu qabel jiskadi, Refixia jista' jinħażen f' temperatura sa 30°C għal perjodu wiehed li ma jaqbiżx 6 xhur. Ladarba l-prodott jinħareġ mill-frigġ il-prodott m'għandux jerga' jiddaħhal fil-frigġ. Fuq il-kartuna tal-prodott jekk jogħġbok nizzel meta dan beda jinħażen f' temperatura tal-kamra.

Wara r-rikostituzzjoni:

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet li kienet għal 24 siegħa meta nħażen fil-frigġ (2°C – 8°C), u 4 sigħat meta nħażen f' temperatura tal-kamra ($\leq 30^\circ\text{C}$).

Mil-lat bijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunx irrakkomandat li jkunu aktar minn 4 sigħat meta jinħażen f' temperatura tal-kamra ($\leq 30^\circ\text{C}$) jew 24 siegħa fil-frigġ (2°C – 8°C), ħlief jekk ir-rikostituzzjoni tkun saret f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-ħażna f' temperatura tal-kamra u kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull pakkett fih:

- kunjett wiehed tal-ħġieġ (tip I) bi trab u tapp tal-gomma chlorobutyl
- adapter wiehed sterili għall-kunjett għar-rikostituzzjoni
- siringa waħda mimlija għal-lest b'4 ml ta' solvent ta' histidine b'ilqugħ fuq wara (polypropylene), planger tal-gomma (bromobutyl) u tarf li jingħalaq b'tapp (bromobutyl)
- lasta tal-planger waħda (polypropylene).

Daqs tal-pakkett ta' 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Refixia għandu jingħata mill-vini wara r-rikostituzzjoni tat-trab bis-solvent fornut fis-siringa. Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni tidher bħala likwidu ċar u bla kulur, ħielsa minn frak viżibbli. Il-prodott mediċinali rikostitwit għandu jiġu eżaminat viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Tużax soluzzjonijiet li jkunu mdardrin jew ikollhom xi frak.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara l-fuljett ta' tagħrif.

Ir-rata tal-ġhoti għandha tiġi stabbilita skont il-livell ta' kumidità tal-pazjent sa rata massima ta' injezzjoni ta' 4 mL/min.

Se jkollok bżonn ukoll sett tal-infużjoni (pajp irqiq u labra *butterfly*), mselhiet sterili bl-alkoħol, garez u stikk. Dan l-apparat mhuwiex inkluz fil-pakkett ta' Refixia.

Dejjem uża teknika aseptika.

Rimi

Wara l-injezzjoni, armi b' mod sigur is-siringa bis-sett tal-infużjoni u l-kunjett bl-adapter tal-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA/I
U> MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Novo Nordisk A/S
Hagedornsvej 1
DK-2820 Gentofte
Id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux interventzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jiġu investigati l-effetti li jista' jkun hemm minhabba l-akkumulazzjoni ta' PEG fil-choroid plexus tal-moħħ u tessuti/organi oħra, l-MAH għandu jagħmel u jissottometti r-riżultati ta' tudju mhux interventzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni li jkun sar minn reġistru ta' pazjenti bl-Emofilja skont protokoll miftiehem.	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: Q2-2028

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol
(fattur IX rikombinanti ta' koagulazzjoni)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Trab: 500 IU ta' nonacog beta pegol (madwar 125 IU/mL wara r-rikostituzzjoni),

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab:

sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wiehed ta' trab, 4 ml ta' solvent f' siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planger u adapter tal-kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza

Jista' jinhażen f'temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.
M'għandux jerga' jiddaħhal fil-friġġ wara li jkun inhażen f'temperatura tal-kamra

Data meta tneħha mill-friġġ: _____

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1193/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Refixia 500 IU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Refixia 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

500 IU

6. OHRAJN

Novo Nordisk A/S

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol
(fattur IX rikombinanti ta' koagulazzjoni)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Trab: 1000 IU ta' nonacog beta pegol (madwar 250 IU/mL wara r-rikostituzzjoni),

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab:

sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wiehed ta' trab, 4 ml ta' solvent f' siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planger u adapter tal-kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza

Jista' jinhažen f' temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur. M'għandux jerga jiddahhal fil-friġġ wara li jkun inhažen f' temperatura tal-kamra

Data meta tnehha mill-friġġ: _____

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1193/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Refixia 1000 IU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Refixia 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1000 IU

6. OHRAJN

Novo Nordisk A/S

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol
(fattur IX rikombinanti ta' koagulazzjoni)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Trab: 2000 IU ta' nonacog beta pegol (madwar 500 IU/mL wara r-rikostituzzjoni),

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab:

sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wiehed ta' trab, 4 ml ta' solvent f' siringa mimlija għal-lest, lasta wahda tal-plaġer u adapter wiehed tal-kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza

Jista' jinhażen f' temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur. M'għandux jerga jiddaħhal fil-friġġ wara li jkun inhażen f' temperatura tal-kamra

Data meta tneħha mill-friġġ: _____

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1193/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Refixia 2000 IU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Refixia 2000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2000 IU

6. OHRAJN

Novo Nordisk A/S

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Siringa mimlija ghal-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent ghal Refixia

Soluzzjoni ta' histidine

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

4 ml

6. OHRAJN

Novo Nordisk A/S

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
nonacog beta pegol

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X' inhu Refixia u għalxiex jintuża
2. X' għandek tkun taf qabel ma tuża Refixia
3. Kif għandek tuża Refixia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Refixia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X' inhu Refixia u għalxiex jintuża

X' inhu Refixia

Refixia fih is-sustanza attiva nonacog beta pegol u hu prodott tal-fattur IX tal-koagulazzjoni rikombinanti li jaħdem fit-tul. Fattur IX huwa proteina li tinstab b'mod naturali fid-demm li tgħin biex titwaqqaf il-fsada.

Għalxiex jintuża Refixia

Refixia jintuża biex jikkura u jipprevjeni l-ħruġ ta' demm f'pazjenti minn 12-il sena 'l fuq b'emofilja B (defiċjenza tal-fattur IX mit-twelid).

F'pazjenti b'emofilja B, il-fattur IX ikun nieqes jew ma jkunx jaħdem sewwa. Refixia jissostitwixxi dan il-fattur IX difettuż jew nieqes u jgħin id-demm biex jagħqad minn fejn ikun hierēg. Meta jōhroglok id-demm, Refixia jiġi attivat fid-demm biex jiffurma l-fattur IX.

2. X' għandek tkun taf qabel ma tuża Refixia

Tużax Refixia:

- jekk inti allergiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għall-proteini tal-ħamster.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet allergiċi u l-iżvilupp ta' inibituri

Hemm riskju rari li inti jista' jkollok reazzjoni allergika f'daqqa u severa (eż. reazzjoni anafilattika) għal Refixia. Waqqaf l-injezzjoni u kkuntattja lit-tabib tiegħek jew dipartiment tal-emergenza immedjatament jekk ikollok sinjali ta' reazzjoni allergika bħal raxx, horriqija, feriti, ħakk fuq żoni kbar tal-ġilda, ħmura u/jew nefha fix-xofftejn, fl-ilsien, fil-wiċċ jew fl-idejn, tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs, qtugħ ta' nifs, tharħir, tagħfis tas-sider, ġilda pallida u kiesha, qalb thabbat b'rata mgħaġġla, u/jew sturdament.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik kura immedjata għal dawn ir-reazzjonijiet. It-tabib tiegħek jista' jagħmel ukoll test tad-demem biex jiċċekkja jekk inti tkunx żviluppajt inibituri ta' fattur IX (antikorpi li jinnewtralizzaw) kontra l-mediċina tiegħek, għax l-inibituri jistgħu jiżviluppaw flimkien ma' reazzjonijiet allergiċi. Jekk ikollok dawn l-antikorpi, inti tista' tkun f'riskju akbar ta' reazzjonijiet allergiċi f'daqqa u severi (eż. reazzjoni anafilattika) waqt il-kura b'fattur IX fil-futur.

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi b'fattur IX, il-kura inizjali tiegħek b'Refixia għandha tingħata fi klinika medika jew fil-preżenza ta' professjonisti tal-kura tas-saħħa fejn tkun tista' tiġi pprovduta kura medika xierqa għal reazzjonijiet allergiċi jekk ikun meħtieġ.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk il-ħruġ ta' demem tiegħek ma jiqafx kif mistenni jew jekk ikollok iżżid b'mod sinifikanti l-użu tiegħek ta' Refixia sabiex twaqqaf episodju ta' ħruġ ta' demem. It-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja jekk inti tkunx żviluppajt inibituri (antikorpi li jinnewtralizzaw) kontra Refixia. Ir-riskju li tiżviluppa l-inibituri jkun l-ogħla jekk inti ma tkunx ġejt ikkurat qabel b'mediċini li fihom il-fattur IX, jiġifieri għal tfal żgħar.

Emboli fid-demem

Għid lit-tabib tiegħek, jekk kwalunkwe minn dawn li ġejjin japplikaw għalik billi hemm zieda fir-riskju ta' tagħqid tad-demem matul il-kura b'Refixia:

- riċentement kellek intervent kirurġiku
- tbatì minn mard serju ieħor, eż. mard tal-fwied, mard tal-qalb, jew kanċer
- għandek fatturi ta' riskju għal mard tal-qalb, eż. pressjoni tad-demem għolja, obezià, jew tpejjep.

Disturb fil-kliewi (sindrom nefrotiku)

Hemm riskju rari li jiżviluppa disturb speċifiku fil-kliewi msejjah "sindromu nefrotiku" wara dozi għolja ta' fattur IX f'pazjenti b'emofilja B b'inibituri ta' fattur IX u storja ta' reazzjonijiet allergiċi.

Problemi marbuta mal-kateter

Jekk għandek apparat għall-aċċess venuż ċentrali (CVAD), inti tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew tagħqid tad-demem fis-sit tal-kateter.

Mediċini oħra u Refixia

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża Refixia.

Sewqan u thaddim ta' magni

Refixia m'għandu l-ebda influwenza fuq il-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Refixia fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri hija essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tuża Refixia

Kura b' Refixia tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja B. Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif tuża Refixia.

It-tabib se jikkalkulalek id-doża tiegħek. Id-doża tiddependi fuq il-piż tiegħek u għal liema raġuni qed tintuża l-medicina.

Prevenzjoni għall-hruġ tad-demem

Id-doża ta' Refixia hi ta' 40 unità internazzjonali (IU) għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Din tingħata bhala injezzjoni waħda kull ġimgħa. It-tabib jista' jagħzel doża oħra jew kemm għandhom jingħataw spiss l-injezzjonijiet, skont il-htieġa tiegħek.

Kura ta' hruġ tad-demem

Id-doża ta' Refixia hi ta' 40 unità internazzjonali (IU) għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Skont il-post u l-qawwa tal-hruġ ta' demm, inti jista' jkollok bżonn ta' doża akbar (80 IU għal kull kg) jew injezzjonijiet żejda. Iddiskuti mat-tabib tiegħek id-doża u n-numru ta' injezzjonijiet li għandek bżonn.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Refixia jista' jintuża biss fl-adolexxenti (minn 12-il sena 'l fuq). Id-doża fl-adolexxenti hi wkoll ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem u hi l-istess doża bhala dik fl-adulti.

Kif jingħata Refixia

Refixia jingħata bhala injezzjoni ġo vina. Ara "Istruzzjonijiet dwar kif għandek tuża Refixia" għal aktar informazzjoni.

Jekk tuża Refixia aktar milli suppost

Jekk tuża Refixia aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok iżżid b' mod sinifikanti l-użu tiegħek ta' Refixia biex twaqqaf episodju ta' hruġ tad-demem, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 2 "Reazzjonijiet allergiċi u l-iżvilupp ta' inibituri".

Jekk tinsa tuża Refixia

Jekk tinsa tiehu doża, injetta d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar. M'għandekx tinjetta doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tuża Refixia

Jekk tieqaf tuża Refixia inti jista' jkun li ma tibqax protett kontra l-hruġ tad-demem jew id-demem li jkun hieriġ jista' ma jiqafx. Tiaqafx tuża Refixia mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhala kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi huma possibbli b' din il-medicina.

Jekk isehhu reazzjonijiet allergiċi f' daqqa waħda u qawwija (eż. reazzjonijiet anafilattiċi), l-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatement. Inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew dipartiment tal-emergenza immedjatement jekk ikollok sinjali bikrija ta' reazzjoni allergika bħal:

- tbatija biex tibla' jew biex tiehu n-nifs
- qtugh ta' nifs jew tharħir
- tagħfis fis-sider
- ħmura u/jew nefha fix-xofftejn, fl-ilsien, fil-wiċċ jew fl-idejn
- raxx, horriqija, ġrieħi jew ħakk
- gilda kiesha u pallida, qalb thabbat b'rata mgħaġġla, u/jew sturdament (pressjoni tad-demem baxxa).

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati b'Refixia:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ħakk (prurite)
- reazzjonijiet tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni
- thossok ma tiflahx (dardir)
- thoss gheja kbira.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva). Dawn jistgħu jsiru severi u jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja (reazzjonijiet anafilattiċi)
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- fawra.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)

- antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta' **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Refixia

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Refixia wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketti tal-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Refixia jista' jinħareġ mill-frigġ għal perjodu massimu ta' 6 xhur u jinħażen f' temperatura tal-kamra (sa 30°C). Jekk joghġbok, fuq il-kartuna niżżel id-data meta Refixia tneħħa mill-frigġ u tpoġġa f' temperatura tal-kamra. Din id-data ta' skadenza l-ġdida m'għandha qatt taqbez id-data msemmija inizjalment fuq il-kartuna ta' barra. Jekk il-medicina ma tkunx intużat qabel id-data ta' skadenza l-ġdida, din għandha tintrema. Wara li tkun inħażnet f' temperatura tal-kamra l-medicina m'għandhiex titpoġġa lura fil-frigġ.

Uża l-injezzjoni immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma tkunx tista' tintuża immedjatament, uża fi żmien 24 siegħa jekk tkun maħżuna fi friġġ f' temperatura ta' 2°C – 8°C jew fi żmien 4 sigħat jekk tkun maħżuna barra mill-friġġ f' temperatura massima ta' 30°C.

It-trab fil-kunjett jidher bħala trab abjad sa off-white. Tużax it-trab jekk il-kulur ikun inbidel.

Is-soluzzjoni rrikostitwita tkun ċara u bla kulur. Tużax is-soluzzjoni rrikostitwita jekk inti tinnotta xi frak jew xi tibdil fil-kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X' fih Refixia

- Is-sustanza attiva hi nonacog beta pegol (fattur IX ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA) pegilat). Kull kunjett ta' Refixia b' mod nominali fih 500 IU, 1000 IU jew 2000 IU nonacog beta pegol, li jikkorrispondu għal madwar 125 IU/mL, 250 IU/mL jew 500 IU/mL rispettivament wara rikostituzzjoni bis-solvent ta' histidine.
- Is-sustanzi l-oħra fit-trab huma sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide u hydrochloric acid.
- Is-sustanzi fis-solvent sterilizzat huma histidine, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide u hydrochloric acid.

Kif jidher Refixia u l-kontenuti tal-pakkett

- Refixia hu pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (500 IU, 1000 IU jew 2000 IU ta' trab f' kunjett u 4 mL ta' solvent f' siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planger b' adapter tal-kunjett – daqs tal-pakkett ta' 1).
- It-trab hu minn abjad sa off-white u s-solvent hu ċar u bla kulur.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Id-Danimarka

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet dwar kif ghandek tuża Refixia

Aqra dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni qabel tuża Refixia.

Refixia huwa fornut bhala trab. Qabel l-injezzjoni huwa ghandu jigi rikostitwit bis-solvent fornut fis-siringa. Is-solvent huwa soluzzjoni ta' histidine. Il-prodott rikostitwit ghandu jigi injettat gol-vina tieghek (injezzjoni gol-vini (IV)). L-apparat f'dan il-pakkett qieghed biex tirrikostitwixxi u tinjetta Refixia.

Inti se jkollok bzonn ukoll sett tal-infuzjoni (pajp irqiq u labra *butterfly*), mselhiet sterili bl-alkohol, bicciet hoxnin tal-garza u stikk. Dawn l-oggetti mhumiex inkluzi fil-pakkett ta' Refixia.

Tużax l-apparat minghajr tahrig kif suppost minghand it-tabib jew l-infermier tieghek.

Dejjem ahsel idejk u accerta ruhek li l-post madwarek ikun nadif.

Meta inti tipprepara u tinjetta medicina direttament gol-vini, huwa importanti li **tuża teknika (asettika) nadifa u minghajr mikrobi**. Teknika mhux korretta tista' tintroduci mikrobi li jistghu jinfettaw id-demm.

Tiftahx l-apparat sakemm inti tkun lest biex tużah.

Tużax l-apparat jekk ikun waqa', jew jekk ikollu xi hsara. Minflok uża pakkett gdid.

Tużax l-apparat jekk ikun skada. Minflok uża pakkett gdid. Id-data ta' skadenza hija stampata fuq il-kartuna ta' barra, fuq il-kunjett, fuq l-adapter tal-kunjett, u fuq is-siringa mimlija ghal-lest.

Tużax l-apparat jekk inti tissuspetta li huwa kkontaminat. Minflok uża pakkett gdid.

Tarmi l-ebda oggett mill-pakkett sakemm tkun injettajt is-soluzzjoni rrikostitwita.

L-apparat qieghed biex jintuża darba biss.

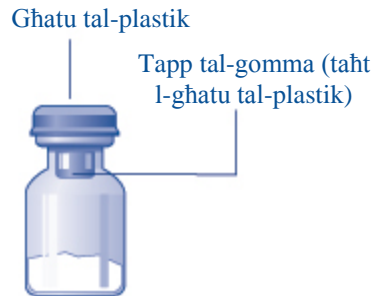
Kontenut

Il-pakkett fih:

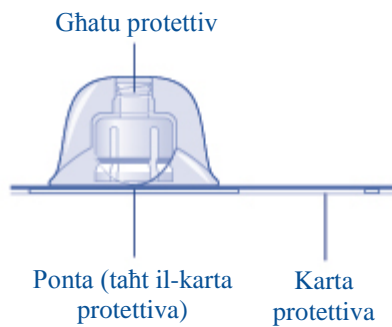
- kunjett wiehed bit-trab Refixia
- adapter wiehed tal-kunjett
- siringa wahda mimlija ghal-lest bis-solvent
- lasta wahda tal-planger (imqieghda taht is-siringa)

Deskrizzjoni fil-qosor

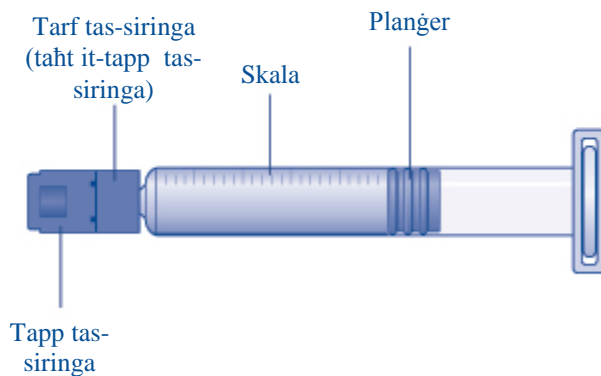
Kunjett bit-trab ta' Refixia



Adapter tal-kunjett



Siringa mimlija ghal-lest bis-solvent

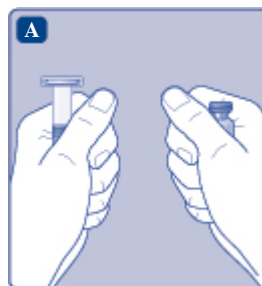


Lasta tal-plaġer



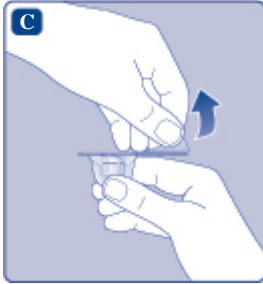

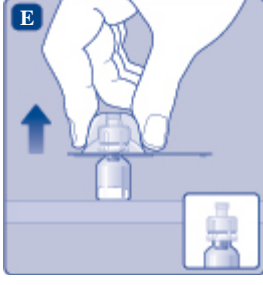
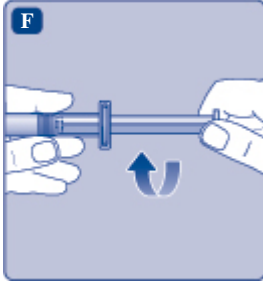
1. Ipprepara l-kunjett u s-siringa

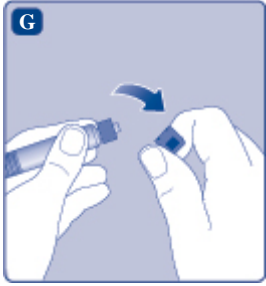

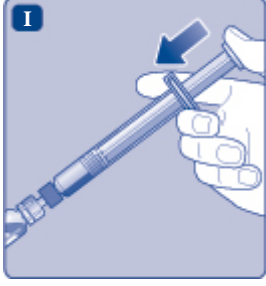
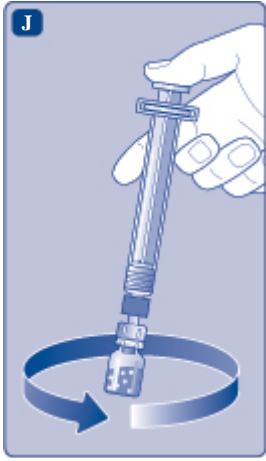
- **Ohroġ in-numru ta' pakketti Refixia li ghandek bżonn.**
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza.**
- **Iċċekkja l-isem, il-qawwa u l-kulur tal-pakkett, biex tkun ċert li fih il-prodott it-tajjeb.**
- **Aħsel idejk u xxutthom sewwa billi tuża xugaman nadif jew nixxifhom bl-arja.**
- Ohroġ il-kunjett, l-adapter tal-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest minn ġol-kartuna. **Halli l-lasta tal-plaġer bla ma tmišsha fil-kartuna.**
- **Ġib il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest għat-temperatura tal-kamra.** Tista' tagħmel dan billi żżommhom f'idejk sakemm thosshom shan daqs idejk.
- **Tuża l-ebda mod ieħor biex issaħħan il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest.**



- **Nehhi l-ghatu tal-plastik mill-kunjett. Jekk l-ghatu tal-plastik ikun qed jiċċaqlaq jew ikun nieqes, tużax il-kunjett.**
- **Imsah it-tapp tal-gomma b'imselha sterili tal-alkohol u hallih jinxef bl-arja għal ftit sekondi qabel ma tużah biex taċċerta ruħek li kemm jista' jkun huwa mingħajr mikrobi.**
- **Tmissx it-tapp tal-gomma b'subghajk minhabba li dan jista' iferrex il-mikrobi.**



<p>2. Wahhal l-adapter tal-kunjett</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nehhi l-karta protettiva mill-adapter tal-kunjett. <p>Jekk il-karta protettiva mhijiex issigillata kompletament jew jekk hija mqattgħa, tużax l-adapter tal-kunjett.</p> <p>Tnehhix l-adapter tal-kunjett mill-ghatu protettiv b'subghajk. Jekk tmiss il-ponta tal-adapter tal-kunjett, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subghajk.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Poġġi l-kunjett fuq wiċċ ċatt u sod. • Aqleb l-ghatu protettiv, u qabbad l-adapter tal-kunjett billi tfaqqgħu fuq il-kunjett. <p>Ladarba jkun wehel, tnehhix l-adapter tal-kunjett minn mal-kunjett.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Aghfas ftit l-ghatu protettiv bis-saba' l-kbir u l-werrej kif qed jintwera. <p>Nehhi l-ghatu protettiv mill-adapter tal-kunjett.</p> <p>Taqlax l-adapter tal-kunjett minn mal-kunjett meta tkun qed tneħhi l-ghatu protettiv.</p>	
<p>3. Wahhal il-lastta tal-plaġer mas-siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aqbad il-lastta tal-plaġer mit-tarf il-wiesa' u ohroġha mill-kartuna. Tmissx il-ġnub jew il-kamin tal-lastta tal-plaġer. Jekk inti tmiss il-ġnub jew il-kamin, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subghajk. • Wahhal il-lastta tal-plaġer mill-ewwel mas-siringa billi ddawwarha lejn il-lemin ġol-plaġer li hemm ġos-siringa mimlija għal-lest sakemm thossha tissikka. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Nehhi t-tapp tas-siringa minn mas-siringa mimlija għal-lest billi tghawwgu 'l isfel sakemm jitqaççat mit-toqob. • Tmissx it-tarf tas-siringa li hemm taht it-tapp tas-siringa. Jekk inti tmiss it-tarf tas-siringa, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subgħajk. <p>Jekk it-tapp tas-siringa jkun qed jiççaqlaq jew nieqes, tużax is-siringa mimlija għal-lest.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Invita sew is-siringa mimlija għal-lest mal-adapter tal-kunjett sakemm thossha tissikka. 	
<p>4. Irrikostitwixxi t-trab bis-solvent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'it immejla bil-kunjett ippuntat 'l isfel. • Aghfas il-lastu tal-plaġer biex tinjetta s-solvent kollu fil-kunjett. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Żomm il-lastu tal-plaġer magħfusa 'l isfel u dawwar il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinhall kollu. <p>Thawwadx il-kunjett minhabba li dan itella' r-ragħwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iççekkjha s-soluzzjoni rrikostitwita. Hija għandha tkun ċara u bla kulur u m'għandu jidher ebda frak. Jekk inti tinnota xi frak jew xi tibdil fil-kulur, tużahix. Minflok uża pakkett ġdid. 	
<p>Refixia huwa rakkomandat biex jintuża immedjatement wara li jiġi rrikostitwit. Dan minhabba li jekk jithalla, il-medicina tista' ma tibqax sterili u tista' tikkawża infezzjonijiet.</p> <p>Jekk ma tkunx tista' tuża s-soluzzjoni rrikostitwita ta' Refixia immedjatement, hija għandha tintuża fi żmien 4 sigħat meta tinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 30°C) u fi żmien 24 siegħa meta tinħażen fi frigg (2°C – 8°C). Ahzen il-prodott irrikostitwit fil-kunjett.</p> <p>Tpoġġix soluzzjoni rrikostitwita ta' Refixia fil-friża u taħzinhiex fis-siringi.</p>	

Tesponix is-soluzzjoni rrikostitwita ta' Refixia ghal dawl dirett.



Jekk id-doża tiegħek tehtieg aktar minn kunjett wiehed, irrepeti l-passi **A** sa **J** b'kunjetti, adapters tal-kunjett u siringi mimlijin għal-lest addizzjonali, sakemm ikollok id-doża meħtieġa.

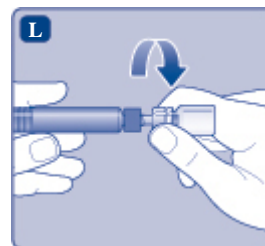
- **Żomm il-lastta tal-plaġer magħfusa kompletament 'il ġewwa.**
- **Aqleb is-siringa bil-kunjett ta' taht fuq.**
- **Tkomplix tagħfas il-lastta tal-plaġer u halliha tersaq lura** waħedha waqt li s-soluzzjoni rrikostitwita timla s-siringa.
- **Iġbed il-lastta tal-plaġer kemxejn 'l isfel** biex tiġbed is-soluzzjoni rrikostitwita gos-siringa.
- **F'każ li inti għandek bżonn biss parti mid-doża shiha, uża l-iskala fuq is-siringa** biex tara kemm se tiġbed mis-soluzzjoni rrikostitwita, skont kif qalulek it-tabib jew l-infermier tiegħek.

Jekk, fi kwalunke hin, ikun hemm l-arja fis-siringa, injetta l-arja lura gol-kunjett.

- Filwaqt li tibqa' żżomm il-kunjett ta' taht fuq, **tektek is-siringa bil-mod** biex jekk ikun hemm bżieġaq tal-arja jitilghu fil-wiċċ.
- **Imbotta l-lastta tal-plaġer bil-mod** sakemm il-bżieġaq tal-arja jitilqu kollha.



- **Holl l-adapter tal-kunjett bil-kunjett.**
- **Tmissx it-tarf tas-siringa.** Jekk inti tmiss it-tarf tas-siringa, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subġajk.



5. Injetta s-soluzzjoni rrikostitwita

Issa Refixia huwa lest biex jiġi injettat gol-vina tiegħek.

- Injetta s-soluzzjoni rrikostitwita kif qalulek it-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Injetta bil-mod fuq perjodu ta' 1 sa 3 minuti.
- Thallatx Refixia ma' xi infużjonijiet jew medicini oħra li jingħataw gol-vini.

Meta tinjetta Refixia permezz ta' konnetturi ta' mingħajr labar għal kateters fil-vina (IV)

Kawtela: Is-siringa mimlija għal-lest hija magħmula mill-ħġieġ u maħluqa biex tkun kompatibbli mal-konnessjonijiet standard ta' luer-lock. Xi konnetturi ta' mingħajr labra li fl-intern tagħhom għandhom

biċċa metall ġejja għall-ponta mhumiex kompatibbli mas-siringa mimlija għal-lest. Din l-inkompatibbiltà tista' tippreveni l-ghoti tal-medicina, u/jew tirriżulta fi hsara lill-konnettur ta' minghajr labra.

Meta tinjetta s-soluzzjoni permezz ta' apparat li jagħti aċċess għall-vina ċentrali (CVAD) bħal kateter ġo vina ċentrali jew apparat taħt il-ġilda:

- Uża teknika nadifa u minghajr mikrobi (asettika). Segwi l-istruzzjonijiet għall-użu xieraq tal-konnettur tiegħek u tas-CVAD, b'konsultazzjoni mat-tabib u mal-infermier tiegħek.
- Meta tinjetta f'CVAD jista' jkollok bżonn tuża siringa sterili tal-plastik ta' 10 mL biex tiġbed is-soluzzjoni rrikostitwita. Dan għandu jsir eżatt wara l-pass J.
- Jekk il-pajp tas-CVAD ikollu bżonn jitlaħlah qabel jew wara l-injezzjoni ta' Refixia, uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml sodium chloride.

Rimi

- **Wara l-injezzjoni, armi b'mod sigur is-soluzzjoni kollha ta' Refixia li ma ntuzatx, is-siringa bis-sett tal-infużjoni, il-kunjett bl-adapter tal-kunjett u skart ieħor skont kif qallek l-ispizjar tiegħek.**

Tarmihomx mal-iskart domestiku normali.



Iżżarmax l-apparat qabel ma tarmih.

Tergax tuża l-apparat.