

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Refixia 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Refixia 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Refixia 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Refixia 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE nonakog beta pegol*.
Efter beredning innehåller 1 ml Refixia cirka 125 IE nonakog beta pegol.

Refixia 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE nonakog beta pegol*.
Efter beredning innehåller 1 ml Refixia cirka 250 IE nonakog beta pegol.

Refixia 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE nonakog beta pegol*.
Efter beredning innehåller 1 ml Refixia cirka 500 IE nonakog beta pegol.

*rekombinant human faktor IX, framställd i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) genom rekombinant-DNA teknik, kovalent konjugerad med en 40 kDa polyetylglykol (PEG).

Styrkan (Internationella Enheter) har bestämts med en-steps koagulationstest enligt den Europeiska Farmakopén. Den specifika aktiviteten av Refixia är cirka 152 IE/mg protein.

Refixia är en renad rekombinant human faktor IX (rFIX) med en 40 kDa polyetylglykol (PEG) selektivt fäst vid specifika N-bundna glykaner i rFIX-aktiveringspeptiden. Aktiveringspeptiden, inklusive molekyldelen med 40kDa polyetylglykol, klyvs av vid aktivering av Refixia. Kvar blir den kroppsegna aktiverade faktor IX-molekylen. Den primära aminosyrasekvensen i rFIX i Refixia är identisk med den Ala148 alleliska formen av human plasmaderiverad faktor IX. Inga tillsatser av humant eller animaliskt ursprung används i cellkulturen, reningen, konjugeringen eller beredningen av Refixia.

Hjälpämne med känd effekt

Mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt.

Vätskan är klar och färglös.

pH: 6,4.

Osmolalitet: 272 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödningar hos patienter, 12 år eller äldre, med hemofili B (medfödd faktor IX-brist).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör ske under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Tidigare obehandlade patienter

Säkerhet och effekt av Refixia hos tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts.

Övervakning av behandling

Rutinövervakning av faktor IX-aktivitetsnivåer i dosjusteringssyfte är inte nödvändigt. I det kliniska prövningsprogrammet gjordes ingen dosjustering. Genomsnittliga steady-state dalvärden över 15% för faktor IX observerades för alla åldersgrupper, se avsnitt 5.2 för detaljer.

På grund av interferens i en-steps koagulationstestet mellan polyetylenglykol (PEG) och olika aPTT-reagens rekommenderas det att en kromogen substratmetod används (t.ex. Rox Factor IX eller Biophen) när övervakning krävs. Om en kromogen substratmetod inte är tillgänglig rekommenderas det att använda ett en-steps koagulationstest med ett aPTT-reagens som är kvalificerat för att användas med Refixia (t.ex. Cephascreen). För modifierade långverkande faktorprodukter är det känt att resultatet från en-steps koagulationstest är starkt beroende av det aPTT-reagens och den referensstandard som används. För Refixia orsakar vissa reagens en underskattning (30–50%), medan de flesta reagens som innehåller kiseldioxid orsakar en kraftig överskattning av faktor IX-aktiviteten (mer än 400%). Kiseldioxidbaserade reagens ska därför undvikas. Det rekommenderas att använda ett referenslaboratorium om en kromogen substratmetod eller ett lämpligt en-steps koagulationstest inte finns tillgängligt lokalt.

Dosering

Antalet enheter av administrerat faktor IX uttrycks i Internationella Enheter (IE), som relaterar till gällande WHO-standard för faktor IX-preparat. Aktiviteten av faktor IX i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor IX i plasma).

Profylax

40 IE/kg kroppsvikt en gång i veckan.

Baserat på erhållna FIX-nivåer och individuell blödningstendens kan justering av doser och administreringsintervall övervägas. Dalvärden som erhöles med en veckodosering på 40 IE/kg är sammanfattade i avsnitt 5.2.

Om en patient på profylax glömmet en dos så ska dosen tas så snart detta upptäcks. Därefter ska patienten fortsätta enligt det vanliga schemat med en dos en gång i veckan. Dubbel dos ska undvikas.

Behandling vid behov (on-demand)

Doseringen och substitutionsbehandlingens längd beror på blödningens lokalisering och allvarlighetsgrad, se tabell 1 för doseringsvägledning vid blödningsepisoder.

Tabell 1 Behandling av blödningsepisoder med Refixia

Grad av blödning	Rekommenderad dos IE/kg av Refixia	Doseringsrekommendationer
------------------	------------------------------------	---------------------------

Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning. Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom.	40	En engångsdos rekommenderas.
Allvarliga eller livshotande blödningar.	80	Ytterligare doser om 40 IE/kg kan ges.

Kirurgi

Dosnivån och doseringsintervallen för kirurgi beror på ingreppet och lokal praxis. Allmänna rekommendationer ges i tabell 2.

Tabell 2 Behandling under kirurgi med Refixia

Typ av kirurgiskt ingrepp	Rekommenderad dos IE/kg kroppsvikt	Doseringsrekommendationer
Mindre ingrepp, inklusive tandutdragning.	40	Ytterligare doser kan ges vid behov.
Större ingrepp.	80	Preoperativ dos.
	40	Överväg två upprepade doser om 40 IE/kg (i 1–3 dagars intervall) inom den första veckan efter ingreppet. På grund av den långa halveringstiden för Refixia kan doseringsfrekvensen under den postoperativa perioden utökas till en gång i veckan efter den första veckan tills blödningen upphör och läkning uppnås.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen till ungdomar (12–18 år) är den samma som till vuxna: 40 IE/kg kroppsvikt. Långtidssäkerheten med Refixia hos barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Refixia administreras som intravenös bolusinjektion under flera minuter efter upplösning av pulvret i histidinspänningsvätskan. Administreringshastigheten bör anpassas med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten och ska inte överstiga 4 ml/min.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Vid självadministrering eller administrering med hjälp av vårdare krävs lämplig upplärning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergi mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner mot Refixia kan förekomma. Läkemedlet innehåller spår av hamsterprotein. Om symptom på överkänslighet uppstår, bör patienten rådask att omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkare. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, trånghet i bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi.

Vid chock ska riktlinjer för chockterapi följas.

Inhibitorer

Efter upprepad behandling med humana koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) ska patienter övervakas med avseende på utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) som ska kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) med lämpligt biologiskt test.

I litteraturen förekommer rapporter om korrelation mellan förekomsten av faktor IX-inhibitor och allergiska reaktioner. Patienter som drabbas av allergiska reaktioner ska därför utredas för förekomst av en inhibitor. Det bör noteras att patienter med faktor IX-inhibitorer kan löpa ökad risk för anafylaxi vid efterföljande exponering för faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska de första injektionerna av faktor IX, beroende på behandlande läkares bedömning, utföras under medicinsk observation där lämplig medicinsk vård för allergiska reaktioner finns tillgänglig.

Vid förekomst av kvarvarande FIX aktivitetsnivåer finns en risk för interferens när inhibitortestning utförs med Nijmegen modifierad Bethesda-test. Det rekommenderas därför ett förvärmningssteg eller en wash-out för att säkerställa upptäckt av lågtiter-inhibitorer.

Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer, ska klinisk övervakning för tidiga tecken på trombotisk koagulopati och konsumtionskoagulopati sättas in med lämpligt biologiskt test vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, postoperativa patienter, nyfödda spädbarn eller patienter med risk för trombotiska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). Nyttan av behandling med Refixia ska i var och en av dessa situationer vägas mot risken för sådana komplikationer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer, kan substitutionsbehandling med FIX öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om hjälpmedel för central intravenös tillförsel krävs, ska risken för komplikationer relaterade till detta, inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos på stället för katetern, beaktas.

Pediatrik population

Refixia är inte indicerat för användning hos barn (under 12 år). Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och ungdomar (12–18 år).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

Dokumentation av användning

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och satsnumret registreras varje gång Refixia ges till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med faktor IX. Eftersom hemofili B är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor IX under graviditet och amning. Därför ska faktor IX endast användas under graviditet och amning om det är tydligt indicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Refixia har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, trånghet i bröstet, stickningar, kräkning, väsande andning) har observerats i sällsynta fall med rekombinant faktor IX-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi, och de har haft ett tidsmässigt samband med utvecklingen av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos patienter med hemofili B med faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner i anamnesen.

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner observerats.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer uppstår, kommer tillståndet att komma till uttryck som ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall bör ett specialiserat hemofilicenter kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter, med högre risk vid beredningar av låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har förknippats med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravaskulär koagulation, ventrombos och lungemboli. Användning av faktor IX-produkter med hög renhetsgrad, som Refixia, förknippas sällan med sådana biverkningar.

Biverkningslista i tabellform

Nedan tabell följer klassificeringen av organsystem enligt MedDRA (System Organ Class, SOC och Preferred Term Level).

Frekvenser anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Totalt 115 tidigare behandlade manliga patienter med måttlig till svår hemofili B exponerades för Refixia i sammanlagt 170 patientår i de avslutade kliniska prövningarna.

Tabell 3 Frekvensen av biverkningar i kliniska prövningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaxi Inhibitorer	Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda*	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Värmevallning Reaktioner vid injektionsstället**	Vanliga Mindre vanliga Vanliga

*Klåda innefattar termerna pruritus och pruritus i öronen

**Reaktioner på injektionsstället omfattar smärta på injektionsstället, smärta på infusionsstället, svullnad på injektionsstället, hudrodnad på injektionsstället och utslag på injektionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I en pågående prövning med tidigare obehandlade patienter, har anafylaxi förekommit med ett tidsmässigt samband med utvecklingen av faktor IX-inhibitorer efter behandling med Refixia. Det finns inte tillräckliga data för att kunna tillhandahålla information om inhibitorinsidensen hos tidigare obehandlade patienter.

Pediatrisk population

Refixia är indicerat för patienter 12 år eller äldre. Ingen skillnad i säkerhetsprofilen för Refixia observerades mellan tidigare behandlade ungdomar (12–18 år) och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser på upp till 169 IE/kg har rapporterats i kliniska prövningar. Inga symtom förknippade med överdoser har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor IX, ATC-kod: B02BD04.

Verkningsmekanism

Refixia är en renad rekombinant human faktor IX (rFIX) med en 40 kDa polyetylenglykol (PEG) konjugerad med proteinet. Den genomsnittliga molekylvikten för Refixia är cirka 98 kDa och molekylvikten för enbart proteindelen är 56 kDa. Vid aktivering av Refixia klyvs aktiveringspeptiden inklusive 40 kDa polyetylenglykoldelen av, vilket resulterar i den kroppsegna aktiverade faktor IX-molekylen.

Faktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein. Det är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor och det syntetiseras i levern. Faktor IX aktiveras av faktor XIa och av faktor VII/vävnadsfaktorkomplex.

Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas. Hemofili B är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor IX och resulterar i rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiskt trauma. Med substitutionsterapi ökar plasmanivåerna av faktor IX, vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktorbristen och blödningstendenserna.

Klinisk effekt

Det avslutade kliniska prövningsprogrammet omfattade en fas 1-prövning och fyra multicenter, icke-kontrollerade fas 3-prövningar.

Profylax

Femtiofyra av patienterna från alla åldersgrupper behandlades med en profylaktisk veckodos om 40 IE/kg, där 23 (43%) av dessa patienter inte hade några blödningsepisoder.

Pivotal prövning

Den pivotala prövningen omfattade 74 tidigare behandlade ungdomar (13–17 år) och vuxna (18–65 år). Prövningen omfattade en öppen, ”on-demand” (vid behov) grupp med behandling i cirka 28 veckor, och två grupper med profylaktisk behandling med enkelblind randomisering till antingen 10 IE/kg eller 40 IE/kg en gång i veckan i cirka 52 veckor. Vid jämförelse av behandlingarna med 10 IE/kg och 40 IE/kg sågs att den annualiserade blödningfrekvensen för patienter i 40 IE/kg-gruppen var 49% lägre än blödningfrekvensen (95% KI: 5%;73%) för patienter i 10 IE/kg-gruppen ($p < 0,05$).

Medianvärdet (IQR) för total annualiserad blödningfrekvens (ABR) hos patienter (13–65 år) behandlade med en profylaktisk dos om 40 IE/kg en gång i veckan var 1,04 (0,00; 4,01), medan traumatisk ABR var 0,00 (0,00; 2,05), led-ABR 0,97 (0,00; 2,07) och spontan ABR 0,00 (0,00; 0,99). Observera att ABR inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

I denna pivotala prövning med ungdomar och vuxna förekom 70 episoder med blödning för 16 av 29 patienter i profylaxgruppen med 40 IE/kg. Den övergripande frekvensen för framgångsrik behandling av blödningar var 97,1% (67 av 69 utvärderade blödningar). Totalt 69 (98,6%) av de 70 blödningsepisoderna behandlades med en injektion. Blödningsepisoder behandlades med Refixia 40 IE/kg för lindriga eller måttliga blödningar.

Av 29 behandlade ungdomar och vuxna, fick 13 patienter med 20 malleder behandling i ett år med en profylaktisk veckodos om 40 IE/kg. Arton av dessa 20 leder (90%) ansågs inte längre vara malleder vid prövningens slut.

Behandling vid behov (on-demand)

I den pivotala prövningen fanns det en icke-randomiserad grupp där 15 patienter behandlades vid behov med 40 IE/kg för lindriga eller måttliga blödningar, och 80 IE/kg för allvarliga blödningar. Den övergripande frekvensen för framgångsrik behandling (definierad som utmärkt eller bra) av blödningar var 95%, där 98% av blödningarna behandlades med en eller två injektioner.

Pediatrik population

Användning av Refixia hos barn under 12 år är inte indicerat (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

En prövning utfördes som omfattande 25 pediatrika tidigare behandlade patienter (i åldern 0–12 år) som fick en profylaktisk dos om 40 IE/kg en gång i veckan.

För barn i åldern 0–12 år var medianvärdet (IQR) för den annualiserade blödningfrekvensen 1,0 (0,00; 2,06) och den spontana blödningfrekvensen 0,00 (0,00; 0,00).

För behandlingen av blödningar hos pediatrika patienter, var den övergripande frekvensen för framgångsrik behandling (definierad som utmärkt eller bra) 93% (39 av 42 blödningar), där 36 (86%)

av blödningarna var under kontroll efter 1 injektion, och 5 (12%) av blödningarna var under kontroll efter 2 injektioner Refixia.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt avslutandet av studien med Refixia i tidigare obehandlade patienter (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Övergripande hemostatisk effekt

Blödningsepisoder behandlades med Refixia 40 IE/kg vid lindriga eller måttliga blödningar eller 80 IE/kg vid allvarliga blödningar, där en blödning bedömdes som allvarlig. En övergripande bedömning av hemostatisk effekt gjordes av patienten eller vårdaren (vid behandling i hemmet) eller prövningsplatsens prövare (vid behandling under övervakning av vårdpersonal) med användning av en 4-gradig skala med bedömningsalternativen utmärkt, bra, måttlig och dålig. Den övergripande frekvensen för framgångsrik behandling av blödningar (definierad som utmärkt eller bra) var 93% (551 av 591). Av de 597 behandlade blödningarna hos 79 (75%) av de 105 patienterna var 521 (87%) av blödningarna under kontroll med 1 injektion och 60 (10%) av blödningarna under kontroll med 2 injektioner Refixia.

Frekvensen för framgångsrik behandling och dosen som krävdes för behandling av blödningsepisoderna var oberoende av blödningsställe. Frekvensen för framgångsrik behandling av blödningsepisoder var också oberoende av om blödningen var traumatisk eller spontan.

Kirurgi

Tre prövningar, varav en prövning var en särskild kirurgiprovning, omfattade totalt 15 större och 26 mindre kirurgiska ingrepp (patienter i åldern 13 till 56 år). Hemostatisk effekt av Refixia under kirurgi bekräftades med en framgångsfrekvens på 100% i de 15 större ingreppen i prövningarna. Alla utvärderade mindre ingrepp genomfördes med framgång.

I en särskild kirurgiprovning omfattade effektanalysen 13 större kirurgiska ingrepp utförda i 13 tidigare behandlade vuxna och ungdomar. Ingreppen omfattade 9 ortopediska, 1 gastrointestinal och 3 ingrepp i munhålan. Patienterna fick 1 preoperativ injektion om 80 IE/kg på operationsdagen samt postoperativa injektioner om 40 IE/kg. En preoperativ dos om 80 IE/kg Refixia var effektiv och inga patienter behövde ytterligare doser på operationsdagen. Under den postoperativa periodens dag 1 till 6 och dag 7 till 13 var medianvärdet för antal ytterligare doser om 40 IE/kg som administrerades 2,0 respektive 1,5. Den genomsnittliga totala åtgången av Refixia under och efter kirurgi var 241 IE/kg (intervall: 81–460 IE/kg).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Refixia har en förlängd halveringstid jämfört med omodifierad faktor IX. Samtliga farmakokinetiska studier med Refixia utfördes på tidigare behandlade patienter med hemofili B (faktor IX $\leq 2\%$). Analys av plasmaprov utfördes med en-steps koagulationstestet.

Farmakokinetiska parameterar vid steady-state för ungdomar och vuxna visas i tabell 4

Tabell 4 Farmakokinetiska parameterar vid steady-state för Refixia (40 IE/kg) i ungdomar och vuxna (geometriskt medelvärde (CV%))

PK-parameter	13–17 år N=3	≥ 18 år N=6
Halveringstid ($t_{1/2}$) (timmar)	103 (14)	115 (10)
Inkrementellt utbyte (IR) (IE/ml per IE/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Area under kurvan (AUC) _{0-168 h} (IE*timmar/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/timme/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Mean residence time (MRT) (timmar)	144 (15)	158 (10)

Distributionsvolym (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Faktor IX-aktivitet 168 h efter dos (IE/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = clearance justerad för kroppsvikt; Inkrementellt utbyte = inkrementellt utbyte 30 min efter dos;
Distributionsvolym = distributionsvolym vid steady-state justerad för kroppsvikt. CV=variationskoefficient.

Alla patienter som bedömdes i steady-state farmakokinetiksessionen hade faktor IX-aktivitetsnivåer över 0,24 IE/ml 168 timmar efter dosering med en veckodos på 40 IE/kg.

Farmakokinetiska parameterar för en engångsdos Refixia anges för olika åldrar i tabell 5. Refixia är inte indicerat att användas till barn under 12 år.

Tabell 5 Farmakokinetiska parameterar för en engångsdos Refixia (40 IE/kg) för olika åldrar (geometriskt medelvärde (CV%).)

PK-parameter	0–6 år N=12	7–12 år N=13	13–17 år N=3	≥18 år N=6
Halveringstid (t _{1/2}) (timmar)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Inkrementellt utbyte (IR) (IE/ml per IE/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Area under kurvan (AUC) _{inf} (IE*timmar/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (ml/timme/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Mean residence time (MRT) (timmar)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Distributionsvolym (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Faktor IX-aktivitet 168 h efter dos (IE/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = clearance justerad för kroppsvikt; Inkrementellt utbyte = inkrementellt utbyte 30 min efter dos;
Distributionsvolym = distributionsvolym vid steady-state justerad för kroppsvikt. CV = variationskoefficient.

Som förväntat var kroppsviktsjusterad clearance hos barn och ungdomar högre än hos vuxna patienter. Ingen dosjustering krävdes för barn och ungdomar i kliniska prövningar.

Genomsnittliga dalvärden vid steady-state, baserade på alla mätningar före dosering som utfördes var 8:e vecka vid steady-state på alla patienter som doserats med 40 IE/kg i veckan, visas i tabell 6. Refixia är inte indicerat att användas till barn under 12 år.

Tabell 6 Genomsnittliga dalvärden* för Refixia (40 IE/kg) vid steady-state

	0–6 år N=12	7–12 år N=13	13–17 år N=9	18–65 år N=20
Beräknade	0,15	0,19	0,24	0,29

genomsnittliga faktor IX-dalvärden IE/ml (95% KI)	(0,13;0,18)	(0,16;0,22)	(0,20;0,28)	(0,26;0,33)
---	-------------	-------------	-------------	-------------

* Faktor IX-dalvärden = faktor IX-aktivitet uppmätt före nästa veckodos (5 till 10 dagar efter dosering) vid steady-state.

Farmakokinetik studerades i 16 vuxna och ungdomar av vilka 6 var normalviktiga (BMI 18,5–24,9 kg/m²) och 10 var överviktiga (BMI 25–29,9 kg/m²). Det fanns inga uppenbara skillnader i farmakokinetikprofilerna för normalviktiga och överviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en toxicitetsstudie med upprepad dosering i apa, observerades lindriga och övergående kroppsdarrningar 3 timmar efter dosering och avtog inom 1 timme. Dessa kroppsdarrningar observerades vid doser av Refixia (3750 IE/kg), som var mer än 90 gånger högre än den rekommenderade dosen i människa (40 IE/kg). Ingen mekanism bakom darrningarna identifierades. Darrningar har inte rapporterats i de kliniska prövningarna.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet vid upprepad dosering i råttor och apor visade inga risker för människa.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering i råttor och apor, upptäcktes 40 kDa polyetylenglykol (PEG) genom immunhistokemisk färgning i epiteliala celler i plexus choroideus i hjärnan. Detta fynd förknippades inte med vävnadsskada eller onormala kliniska tecken.

Distributions- och utsöndringsstudier i möss och råttor har visat att molekyldelen med 40kDa polyetylenglykol (PEG) av Refixia var allmänt distribuerad till och eliminerad från organ samt utsöndrad via plasma i urin (44–56%) och faeces (28–50%). Baserat på modellerad data av observerade terminala halveringstider (15–49 dagar) i distributionsstudier i råttvävnad, kommer molekyldelen med 40 kDa polyetylenglykol (PEG) att nå steady-state nivåer i alla humana vävnader inom 1–2 års behandling.

Långtidsstudier i djur för att utvärdera karcinogen potential hos Refixia, eller studier för att fastställa effekterna av Refixia på gentoxicitet, fertilitet, utveckling och reproduktion har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

Histidin

Sackaros

Polysorbat 80

Mannitol

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Spädningsvätska

Histidin

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller beredas med andra infusionsvätskor än den medföljande histidinspänningsvätskan.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad

2 år. Under hållbarhetstiden kan Refixia förvaras i upp till 30°C under en enda sammanhängande period på högst 6 månader. När läkemedlet tagits ut ur kylskåpet får det inte sättas tillbaka in igen. Anteckna datumet för då läkemedlet börjar förvaras vid rumstemperatur på ytterkartongen.

Efter beredning av lösning

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter beredning har visats i 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C–8°C) och i 4 timmar vid förvaring i rumstemperatur ($\leq 30^\circ\text{C}$).

Ur mikrobiologisk synvinkel, bör färdigberedd produkt användas omedelbart. Om det inte används genast, ansvarar användarna för lagringstid och förvaringsförhållanden, och det rekommenderas normalt inte att överskrida 4 timmar i rumstemperatur ($\leq 30^\circ\text{C}$) eller 24 timmar i kylskåp (2°C–8°C), såvida inte beredning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Anvisningar för förvaring i rumstemperatur och förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska av glas (typ 1) med pulver och förslutning av klorbutylgummi
- 1 steril adapter för injektionsflaska för beredning av lösning
- 1 förfylld spruta med 4 ml histidinspänningsvätska och med backstopp (polypropen), en gummikolv (brombutyl) och en sk. tip cap spruthätta med förslutning (brombutyl)
- 1 kolvstång (polypropen).

Förpackningsstorlek: 1 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Refixia administreras intravenöst efter upplösning av pulvret med spänningsvätskan som finns i sprutan. Efter beredning är lösningen klar och färglös utan synliga partiklar. Det beredda läkemedlet ska undersökas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte lösningar som är grumliga eller har fällningar.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i bipacksedeln.

Administreringshastigheten ska anpassas med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten och ska inte överstiga 4 ml/min.

För beredning behövs också ett infusionsset (slang med butterflynål), sterila desinfektionstorkar, kompresser och plåster. Detta ingår inte i förpackningen med Refixia.

Använd alltid aseptisk teknik.

Avfallshantering

Efter injektionen ska du kassera sprutan med infusionssetet och injektionsflaskan med adapter på ett säkert sätt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att undersöka potentiella effekter av ackumulering av PEG i plexus choroideus i hjärnan och andra vävnader/organ, ska innehavaren av marknadsföringstillståndet utföra och skicka in resultat från en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännandet baserat på ett register av hemofilipatienter, i enlighet med ett överenskommet protokoll.	Inskick av studieresultat: Q2-2028

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Refixia 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Pulver: 500 IE nonakog beta pegol (cirka 125 IE/ml efter beredning),

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

natriumklorid, histidin, sackaros, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyra

Spädningsvätska: Histidin, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid, saltsyra

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Förpackningen innehåller: 1 injektionsflaska med pulver, 4 ml spädningsvätska i en förfylld spruta, 1 kolvstång och 1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Intravenös användning, efter beredning av lösning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas

Kan förvaras i rumstemperatur (högst 30°C) i en sammanhängande period på upp till 6 månader. Får ej ställas in i kylskåp på nytt efter förvaring i rumstemperatur

Datum för uttag från kylskåp: _____

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1193/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Refixia 500 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Refixia 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 IE

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Refixia 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol
(rekombinant koagulationfaktor IX)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Pulver: 1000 IE nonakog beta pegol (cirka 250 IE/ml efter beredning),

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

natriumklorid, histidin, sackaros, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid, saltsyra

Spädningsvätska: Histidin, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid, saltsyra

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Förpackningen innehåller: 1 injektionsflaska med pulver, 4 ml spädningsvätska i en förfylld spruta, 1 kolvstång och 1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Intravenös användning, efter beredning av lösning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas

Kan förvaras i rumstemperatur (högst 30°C) i en sammanhängande period på upp till 6 månader. Får ej ställas in i kylskåp på nytt efter förvaring i rumstemperatur

Datum för uttag från kylskåp: _____

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1193/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Refixia 1000 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Refixia 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1000 IE

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Refixia 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol
(rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Pulver: 2000 IE nonakog beta pegol (cirka 500 IE/ml efter beredning),

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

natriumklorid, histidin, sackaros, polysorbat 80, manitol, natriumhydroxid, saltsyra

Spädningsvätska: Histidin, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid, saltsyra

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Förpackningen innehåller: 1 injektionsflaska med pulver, 4 ml spädningsvätska i en förfylld spruta, 1 kolvstång och 1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Intravenös användning, efter beredning av lösning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas

Kan förvaras i rumstemperatur (högst 30°C) i en sammanhängande period på upp till 6 månader. Får ej ställas in i kylskåp på nytt efter förvaring i rumstemperatur

Datum för uttag från kylskåp: _____

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1193/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Refixia 2000 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Refixia 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

nonakog beta pegol

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2000 IE

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till Refixia

Histidinlösning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 ml

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Refixia 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Refixia 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Refixia 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
nonakog beta pegol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Refixia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Refixia
3. Hur du använder Refixia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Refixia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Refixia är och vad det används för

Vad Refixia är

Refixia innehåller den aktiva substansen nonakog beta pegol och är en långverkande rekombinant koagulationsfaktor IX-produkt. Faktor IX är ett protein som finns naturligt i blodet och som hjälper till att stoppa blödningar.

Vad Refixia används för

Refixia används för att behandla och förebygga blödningar hos patienter 12 år eller äldre med hemofili B (medfödd faktor IX-brist).

Hos patienter med hemofili B saknas eller fungerar inte faktor IX ordentligt. Refixia ersätter det faktor IX som fungerar felaktigt eller saknas, och hjälper blodet att bilda koagel (levrat blod) där det blöder. När du blöder, aktiveras Refixia i blodet och faktor IX bildas.

2. Vad du behöver veta innan du använder Refixia

Använd inte Refixia:

- om du är allergisk mot aktiv substans eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hamsterprotein.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig ska du tala med din läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner och utveckling av inhibitorer

Det finns en risk, fast det är sällsynt, att du får en plötslig och allvarlig allergisk reaktion (t ex anafylaktisk reaktion) mot Refixia. Avbryt injektionen och kontakta din läkare eller en akutvårdsmottagning omedelbart om du uppvisar tecken på en allergisk reaktion såsom hudutslag, nässelutslag, klåda på stora områden av huden, röda och/eller svullna läppar, tunga, ansikte eller händer, svårighet att svälja eller andas, andnöd, väsande andning, trånghet i bröstet, blek och kall hud, hjärtklappning och/eller yrsel.

Din läkare kan behöva behandla dessa reaktioner omedelbart. Läkaren kan också ta ett blodprov för att kontrollera om du har utvecklat faktor IX-inhibitorer (neutraliserande antikroppar) mot ditt läkemedel, eftersom inhibitorer kan utvecklas tillsammans med allergiska reaktioner. Om du har sådana antikroppar kan du löpa ökad risk för plötsliga och allvarliga allergiska reaktioner (t ex anafylaktisk reaktion) under framtida behandlingar med faktor IX.

På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX, ska den första behandlingen med Refixia ges på en klinik eller i närvaro av sjukvårdspersonal med tillgång till lämplig medicinsk behandling för allergiska reaktioner om det skulle behövas.

Kontakta din läkare omedelbart om din blödning inte upphör som förväntat eller om du måste öka din användning av Refixia betydligt för att kunna stoppa en blödning. Din läkare kommer att ta ett blodprov för att kontrollera om du har utvecklat inhibitorer (neutraliserande antikroppar) mot Refixia. Risken för att utveckla inhibitorer är som högst om du inte tidigare behandlats med faktor IX-läkemedel, dvs. för små barn.

Blodproppar

Tala om för din läkare om något av följande gäller för dig, eftersom det medför en ökad risk för blodproppar under behandling med Refixia:

- du har nyligen blivit opererad
- du har en annan allvarlig sjukdom, t.ex. leversjukdom, hjärtsjukdom eller cancer
- du har riskfaktorer för hjärtsjukdom, t.ex. högt blodtryck, fetma eller rökning.

Njursjukdom (nefrotiskt syndrom)

Det finns en risk, fast det är sällsynt, för att utveckla en specifik njursjukdom som kallas ”nefrotiskt syndrom” efter höga doser av faktor IX hos patienter med hemofili B med faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner i sjukdomshistorien.

Kateterrelaterade problem

Om du har ett hjälpmedel för central intravenös tillförsel kan det uppstå infektioner eller blodproppar där katetern sitter.

Andra läkemedel och Refixia

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Refixia.

Körförmåga och användning av maskiner

Refixia påverkar inte körförmågan och förmågan att använda maskiner.

Refixia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Refixia

Behandling med Refixia påbörjas av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med hemofili B. Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkare. Rådfråga läkare om du är osäker på hur du ska använda Refixia.

Läkaren beräknar din dos åt dig. Dosen beror på din vikt och vad läkemedlet används för.

Förebyggande av blödning

Dosen Refixia är 40 internationella enheter (IE) per kg kroppsvikt. Den ges som en injektion varje vecka. Din läkare kan välja en annan dos eller hur ofta injektionerna ska ges baserat på ditt behov.

Behandling av blödning

Dosen Refixia är 40 internationella enheter (IE) per kg kroppsvikt. Beroende på var det blöder och hur allvarlig blödningen är, kan du behöva en högre dos (80 IE per kg) eller extra injektioner. Tala med din läkare om vilken dos och hur många injektioner du behöver.

Användning för barn och ungdomar

Refixia kan endast användas till ungdomar (12 år eller äldre). Dosen till ungdomar beräknas också utifrån kroppsvikt och är samma dos som till vuxna.

Hur Refixia ges

Refixia ges i form av en injektion i en ven. Se ”Bruksanvisning för Refixia” för mer information.

Om du har använt för stor mängd av Refixia

Om du har använt för stor mängd Refixia, ska du kontakta din läkare.

Om du måste öka din användning av Refixia betydligt för att stoppa en blödning, ska du omedelbart kontakta läkare. För mer information, se avsnitt 2 ”Allergiska reaktioner och utveckling av inhibitorer”.

Om du har glömt att använda Refixia

Om du har glömt en dos, ska du injicera den missade dosen så snart du kommer på det. Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Rådfråga läkare om du är osäker.

Om du slutar att använda Refixia

Om du slutar att använda Refixia är det möjligt att du inte längre är skyddad mot blödningar eller att en pågående blödning inte upphör. Sluta inte att använda Refixia utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma med detta läkemedel.

Om plötsliga och allvarliga allergiska reaktioner (t ex anafylaktiska reaktioner) uppstår måste injektionen omedelbart avbrytas. Du måste omedelbart kontakta läkare eller en akutvårdsmottagning om du får ett tidigt symtom på en allergisk reaktion, såsom:

- svårt att svälja eller andas
- andnöd eller väsande andning
- trånghet i bröstet
- röda och/eller svullna läppar, tunga, ansikte eller händer
- hudutslag, nässelutslag eller klåda
- blek och kall hud, snabba hjärtslag och/eller yrsel (lågt blodtryck).

Följande biverkningar har observerats med Refixia:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- klåda
- hudreaktioner vid injektionsstället
- illamående
- extrem trötthet.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- allergiska reaktioner (överkänslighet). De kan bli allvarliga och potentiellt livshotande (anafylaktiska reaktioner)
- hjärtklappning
- blodvallning.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

- neutraliserande antikroppar (inhibitorer).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Refixia ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd Refixia före utgångsdatum som anges efter ”EXP” på kartongen och på injektionsflaskans och den förfyllda sprutans etikett. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Refixia kan tas ut ur kylskåpet i en period på upp till 6 månader och förvaras vid rumstemperatur (högst 30°C). Anteckna datumet på kartongen då Refixia tas ut ur kylskåpet och placeras i rumstemperatur. Det nya utgångsdatumet ska aldrig överskrida det ursprungliga utgångsdatum som anges på ytterkartongen. Om läkemedlet inte har använts före det nya utgångsdatumet ska det kasseras. Efter förvaring i rumstemperatur får läkemedlet inte sättas tillbaka in i kylskåpet.

Använd injektionen omedelbart efter beredningen. Om den inte kan användas omedelbart, använd den inom 24 timmar om den förvaras i kylskåp vid 2°C–8°C eller inom 4 timmar om den förvaras utanför kylskåpet vid en temperatur på högst 30°C.

Pulvret i injektionsflaskan är vitt till benvitt. Använd inte pulvret om färgen har ändrats.

Den beredda lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte den beredda lösningen om du ser partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nonakog beta pegol (pegylerad human koagulationsfaktor IX (rDNA)). Varje injektionsflaska med Refixia innehåller nominellt 500 IE, 1 000 IE eller 2 000 IE

nonakog beta pegol vilket motsvarar cirka 125 IE/ml, 250 IE/ml respektive 500 IE/ml efter beredning med histidinspänningsvätska.

- Övriga innehållsämnen i pulvret är natriumklorid, histidin, sackaros, polysorbat 80, mannitol, natriumhydroxid och saltsyra.
- Innehållsämnen i den sterila spänningsvätskan är histidin, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Refixia tillhandahålls i form av ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (500 IE, 1 000 IE eller 2 000 IE pulver i en injektionsflaska och 4 ml spänningsvätska i en förfylld spruta, en kolvstång med en adapter för injektionsflaska – förpackningsstorlek 1 st).
- Pulvret är vitt till benvitt och spänningsvätskan är klar och färglös.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning för Refixia

Läs dessa anvisningar noga innan du börjar använda Refixia.

Refixia tillhandahålls i form av ett pulver. Före injektion måste det lösas upp i spädningsvätskan som finns i sprutan. Spädningsvätskan är en histidinlösning. Den färdigberedda produkten måste injiceras i en ven (intravenös (i.v.) injektion). Utrustningen i förpackningen är utformad för att användas till att bereda lösning och injicera Refixia.

Du behöver också ett infusionsset (slang med butterflynål), sterila desinfektionstorkar, kompresser och plåster. Dessa ingår inte i förpackningen med Refixia.

Använd inte utrustningen innan du fått upplärning av läkare eller sjuksköterska.

Tvätta alltid händerna och se till att området runt omkring dig är rent.

När du bereder och injicerar läkemedel direkt i en ven är det viktigt att **använda en teknik så att renhet och bakteriefrihet bibehålls (aseptisk teknik)**. Felaktig hantering kan släppa in bakterier som kan infektera blodet.

Öppna inte utrustningen förrän du är klar att använda den.

Använd inte utrustningen om den har tappats eller skadats. Använd en ny förpackning i stället.

Använd inte utrustningen om utgångsdatum har passerat. Använd en ny förpackning i stället. Utgångsdatum finns tryckt på ytterkartongen, injektionsflaskan, adaptern för injektionsflaskan och på den förfyllda sprutan.

Använd inte utrustningen om du misstänker att den är förorenad. Använd en ny förpackning i stället.

Kasta inte bort någon del av utrustningen innan du injicerat den beredda lösningen.

Utrustningen är endast för engångsbruk.

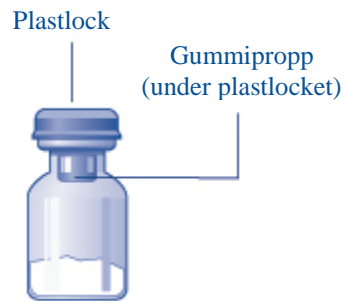
Innehåll

Förpackningen innehåller:

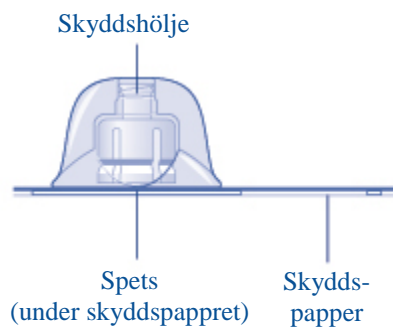
- 1 injektionsflaska med Refixia pulver
- 1 adapter för injektionsflaska
- 1 förfylld spruta med spädningsvätska
- 1 kolvstång (ligger under sprutan)

Översikt

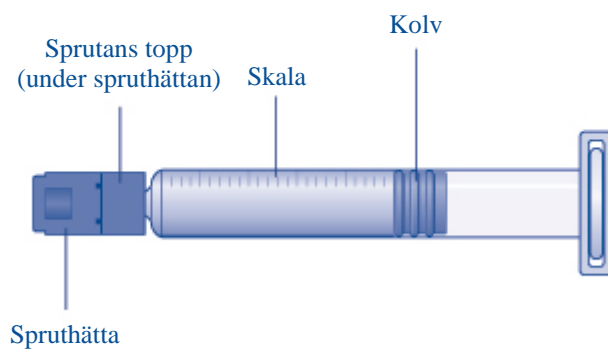
Injektionsflaska med Refixia pulver



Adapter till injektionsflaska



Förfylld spruta med spädningsvätska

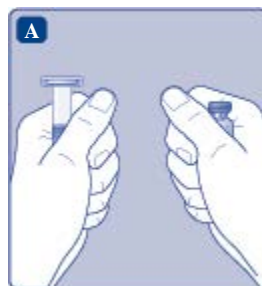


Kolvstång





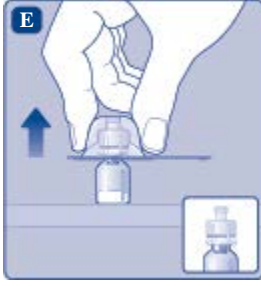
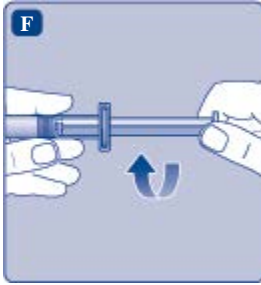

1. Förbered injektionsflaskan och sprutan





- **Ta fram det antal förpackningar Refixia du behöver.**
- **Kontrollera utgångsdatum.**
- **Kontrollera namn, styrka och färg** på förpackningen, för att försäkra dig om att den innehåller rätt produkt.
- **Tvätta händerna** och torka dem ordentligt med en ren handduk eller låt dem lufttorka.
- Ta ut injektionsflaskan, adaptern och den förfyllda sprutan ur kartongen. **Låt kolvstången ligga kvar orörd i kartongen.**
- **Låt injektionsflaskan och den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur.** Det kan du göra genom att hålla dem i händerna tills de känns lika varma som händerna.
- **Använd inte något annat sätt för att värma** injektionsflaskan och den förfyllda sprutan.



- **Ta av plastlocket** från injektionsflaskan. **Om plastlocket sitter löst eller saknas ska du inte använda injektionsflaskan.**
- **Torka av gummiproppen med en steril desinfektionstork** och låt den lufttorka några sekunder före användning, för att se till att den är så bakteriefri som möjligt.
- **Rör inte vid gummiproppen med fingrarna** då detta kan överföra bakterier.



<p>2. Sätta på adaptern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta av skyddspappret från adaptern. <p>Om skyddspappret inte sluter helt tätt eller om det är trasigt ska adaptern inte användas.</p> <p>Ta inte ur adaptern från skyddshöljet med fingrarna. Om du rör vid adaptorns spets, kan bakterier överföras från dina fingrar.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Placera injektionsflaskan på en plan och fast yta. • Vänd på skyddshöljet, och sätt på adaptern på injektionsflaskan. <p>När adaptern väl är påsatt ska den inte tas bort från injektionsflaskan.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tryck lätt ihop skyddshöljet med tumme och pekfinger som bilden visar. <p>Ta bort skyddshöljet från adaptern.</p> <p>Lyft inte upp adaptern från injektionsflaskan när du tar bort skyddshöljet.</p>	
<p>3. Sätta fast kolvstången på sprutan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta tag i kolvstången i den breda änden och ta den ur kartongen. Rör inte vid sidorna eller gängan på kolvstången. Om du rör vid sidorna eller gängan kan bakterier överföras från dina fingrar. • Anslut omedelbart kolvstången till sprutan genom att skruva in kolvstången medurs i den förfyllda sprutans kolv tills motstånd känns. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ta av spruthättan från den förfyllda sprutan genom att böja ner den tills perforeringen bryts. • Rör inte vid sprutans topp under spruthättan. Om du rör vid sprutans topp kan bakterier överföras från dina fingrar. <p>Om spruthättan är lös eller saknas ska den förfyllda sprutan inte användas.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Skruva fast den förfyllda sprutan ordentligt på adaptern tills du känner motstånd. 	
<p>4. Lös upp pulvret i spädningsvätskan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luta den förfyllda sprutan något med injektionsflaskan pekande neråt. • Tryck in kolvstången så att all spädningsvätska injiceras ner i injektionsflaskan. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Håll kolvstången nertryckt och snurra försiktigt på injektionsflaskan tills allt pulver är upplöst. <p>Skaka inte flaskan, eftersom det leder till skumbildning.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollera den beredda lösningen. Den ska vara klar och färglös och inga partiklar får synas. Om du ser partiklar eller missfärgning, ska du inte använda den. Använd en ny förpackning i stället. 	
<p>Omedelbar användning av den beredda lösningen av Refixia rekommenderas. Om den får stå, kan läkemedlet förlora sin sterilitet och orsaka infektioner.</p> <p>Om du inte kan använda den beredda lösningen av Refixia omedelbart, ska den användas inom 4 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 30°C) och inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C–8°C). Förvara den beredda lösningen i injektionsflaskan.</p> <p>Frys inte beredda lösningen av Refixia och förvara den inte i injektionssprutor.</p> <p>Skydda den beredda lösningen av Refixia mot direkt ljus.</p> <p> Om det behövs mer än en injektionsflaska för att du ska få full dos, ska du upprepa steg A till J med ytterligare injektionsflaskor, adapttrar och förfyllda sprutor tills du uppnått din dos.</p>	

- **Håll kolvstången helt intryckt.**
 - **Vänd sprutan** med injektionsflaskan upp och ner.
 - **Sluta tryck på kolvstången och låt den själv röra sig tillbaka** medan den beredda lösningen fyller sprutan.
 - **Dra ner kolvstången något** så att den beredda lösningen dras in i sprutan.
 - **Om inte hela mängden behövs, ska du använda skalan på sprutan för att se hur mycket beredd lösning som du drar upp, enligt anvisning från din läkare eller sjuksköterska.**
- Om det vid något tillfälle finns luft i sprutan ska du injicera luften tillbaka in i injektionsflaskan.
- Håll kvar injektionsflaskan upp och ner och **knacka lätt på sprutan** så att eventuella luftbubblor samlas överst.
 - **Tryck långsamt på kolvstången** tills alla luftbubblor är borta.



- **Skruva av adaptern** med injektionsflaskan.
- **Rör inte vid sprutans topp.** Om du rör vid sprutans topp kan bakterier överföras från dina fingrar.



5. Injicera den beredda lösningen

Refixia är nu klar att injiceras i en ven.

- Injicera den beredda lösningen enligt läkares eller sjuksköterskas anvisningar.
- Injicera långsamt under 1 till 3 minuter.
- Blanda inte Refixia med andra intravenösa infusioner eller läkemedel.

Injicering av Refixia via nålfria kopplingar för intravenösa (i.v.) katetrar

Observera: Den förfyllda sprutan är av glas och utformad för att passa till standard luer-lock kopplingar. Vissa nålfria kopplingar med en inre spets passar inte med den förfyllda sprutan. Detta kan hindra administrering av läkemedlet och/eller resultera i att den nålfria kopplingen skadas.

Injicering av lösning via ett hjälpmedel för central intravenös tillförsel såsom central venkateter eller subkutan port:

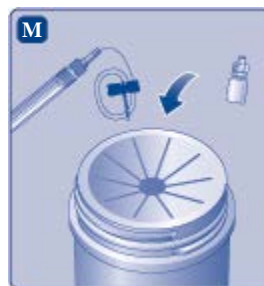
- Använd en teknik så att renhet och bakteriefrihet bibehålls (aseptisk teknik). Följ anvisningarna för rätt användning av koppling och det aktuella hjälpmedlet för central intravenös tillförsel i samråd med läkare eller sjuksköterska.
- Injektion i ett hjälpmedel för central intravenös tillförsel kan kräva att en steril 10 ml plastspruta

- måste användas för att dra upp den färdigberedda lösningen. Detta ska göras direkt efter steg J.
- Om katetern till hjälpmedlet för central intravenös tillförsel behöver spolas igenom före eller efter injektion av Refixia ska natriumklorid injektionslösning 9 mg/ml användas.

Avfall

- **Efter injektionen ska du på ett säkert sätt kassera** all oanvänd lösning med Refixia, sprutan med infusionsset, injektionsflaskan med adapter och annat avfall enligt anvisningar från apotekspersonal.

Kasta det inte bland vanliga hushållssopor.



Ta inte isär utrustningen innan du kasserar den.

Återanvänd inte utrustningen.