

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refixia 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Refixia 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE nonacog beta pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml Refixia ongeveer 125 IE nonacog beta pegol.

Refixia 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1.000 IE nonacog beta pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml Refixia ongeveer 250 IE nonacog beta pegol.

Refixia 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2.000 IE nonacog beta pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml Refixia ongeveer 500 IE nonacog beta pegol.

Refixia 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3.000 IE nonacog beta pegol*.
Na reconstitutie bevat 1 ml Refixia ongeveer 750 IE nonacog beta pegol.

*recombinant humane factor IX, geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen), covalent geconjugeerd met 40 kDa polyethyleenglycol (PEG).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de 1-stapsstollingstest uit de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Refixia is ongeveer 144 IE/mg eiwit.

Refixia is een gezuiverde recombinant humane factor IX (rFIX) met 40 kDa polyethyleenglycol (PEG) selectief gebonden aan specifieke N-gekoppelde glycanen in het activeringspeptide van rFIX. Na activering van Refixia is het activeringspeptide inclusief de 40 kDa polyethyleenglycolgroep afgesplitst, waarna het oorspronkelijke geactiveerde factor IX-molecuul overblijft. De primaire aminozuursequentie van het rFIX in Refixia is identiek aan de Ala148 allelische vorm van de van humaan plasma afgeleide factor IX. Er worden geen additieven van humane of dierlijke oorsprong gebruikt in het celkweekproces, de zuivering, de conjugatie of de eindformulering van Refixia.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

pH: 6,4.

Osmolaliteit: 272 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie).

Refixia kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

Monitoring van de behandeling

Routinematige controle van de factor IX-activiteitspiegels voor dosisaanpassing is niet nodig. In het klinische studieprogramma is geen dosisaanpassing uitgevoerd. Gemiddelde steady-state dalspiegels van factor IX $\geq 15\%$ werden bij alle leeftijdsgroepen waargenomen, zie rubriek 5.2 voor details.

Vanwege interferentie van polyethyleenglycol (PEG) in de 1-stapsstollingstest met diverse aPTT-reagentia, wordt aanbevolen om een chromogene test (zoals Rox Factor IX of Biophen) te gebruiken indien monitoring nodig is. Als een chromogene test niet beschikbaar is, wordt aanbevolen om een 1-stapsstollingstest te gebruiken met een aPTT-reagens (zoals Cephascreen) die geschikt is voor gebruik met Refixia. Van gemodificeerde langwerkende factorproducten is bekend dat de resultaten van de 1-stapsstollingstest sterk afhankelijk zijn van de gebruikte aPTT-reagentia en referentiestandaard. Voor Refixia geven bepaalde reagentia een onderschatting (30–50%), terwijl de meeste silicabevattende reagentia een aanzienlijke overschatting van de factor IX-activiteit geven (meer dan 400%). Daarom dienen silicabevattende reagentia te worden vermeden. Als een chromogene test of een geschikte 1-stapsstollingstest ter plaatse niet beschikbaar is, wordt gebruik van een referentielaboratorium aanbevolen.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden van factor IX wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. De activiteit van factor IX in plasma wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van de normaalwaarde in humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van een Internationale Standaard voor factor IX in plasma).

Profylaxe

40 IE/kg lichaamsgewicht eenmaal per week.

Dosisaanpassingen en aanpassingen van het toedieningsinterval kunnen overwogen worden gebaseerd op bereikte FIX-spiegels en de individuele bloedingsneiging. De dalspiegels bereikt met het wekelijkse 40 IE/kg doseerregime zijn samengevat in sectie 5.2.

Patiënten op profylaxe die een dosis vergeten wordt geadviseerd hun dosis toe te dienen wanneer zij dit ontdekken en vervolgens hun gebruikelijke doseerschema van eenmaal per week te volgen. Een dubbele dosis dient te worden vermeden.

'On-demand'-behandeling

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de plaats en ernst van de bloeding, zie tabel 1 voor doseringsrichtlijnen bij bloedingen.

Tabel 1. Behandeling van bloedingen met Refixia

Ernst van de bloeding	Aanbevolen dosis IE/kg Refixia	Doseringsaanbevelingen
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mond. Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	40	Een enkele dosis wordt aanbevolen.
Ernstige of levensbedreigende bloedingen.	80	Aanvullende doses van 40 IE/kg mogen worden toegediend.

Operatieve ingreep

Het dosisniveau en het doseringsinterval bij chirurgie zijn afhankelijk van de ingreep en de lokale praktijk. Algemene aanbevelingen worden in tabel 2 weergegeven.

Tabel 2. Behandeling bij operatieve ingrepen met Refixia

Aard van de operatieve ingreep	Aanbevolen dosis IE/kg lichaamsgewicht	Doseringsaanbevelingen
Kleine ingrepen, waaronder tandextractie.	40	Indien nodig kunnen aanvullende doses worden toegediend.
Zware ingrepen.	80	Pre-operatieve dosis.
	40	Overweeg twee herhaalde doses van 40 IE/kg (met intervallen van 1–3 dagen) in de eerste week na de operatieve ingreep.

Aard van de operatieve ingreep	Aanbevolen dosis IE/kg lichaamsgewicht	Doseringsaanbevelingen
		Vanwege de lange halfwaardetijd van Refixia mag de dosisfrequentie na de operatieve ingreep worden verlaagd naar eenmaal per week na de eerste week totdat het bloeden stopt en genezing is bereikt.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als bij volwassenen (voor meer details bij pediatrie zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Refixia wordt gedurende enkele minuten toegediend via een intraveneuze bolusinjectie na reconstitutie van het poeder voor injectie met het histidine-oplosmiddel. De toedieningssnelheid moet worden bepaald op geleide van het welbevinden van de patiënt, tot een maximale injectiesnelheid van 4 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

In het geval van zelftoediening of toediening door een zorgverlener is een juiste training nodig.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en hetbatchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met Refixia. Het product bevat sporen van hamstereiwitten. Als symptomen van overgevoeligheid optreden, moeten patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moeten de geldende medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd.

Remmers

Na herhaalde behandeling met humane stollingsfactor IX-producten, moeten patiënten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen (remmers) die met geschikte biologische tests moeten worden gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE).

In de literatuur is melding gemaakt van een correlatie tussen de aanwezigheid van een factor IX-remmer en allergische reacties. Daarom dienen patiënten die allergische reacties vertonen, getest te worden op de aanwezigheid van een remmer. Hierbij dient opgemerkt te worden dat patiënten met factor IX-remmers mogelijk een verhoogd risico hebben op anafylaxie bij volgende behandelingen met factor IX.

Gezien het risico op allergische reacties bij factor IX-producten, dienen de initiële toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelend arts, uitgevoerd te worden onder medische supervisie waarbij de nodige medische voorzieningen voor het behandelen van allergische reacties ter beschikking staan.

In het geval van residuale FIX-activiteitsspiegels is er een risico op interferentie indien het testen op remmers uitgevoerd wordt met de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-test. Daarom wordt een voorverwarmingsstap of een wash-out aanbevolen om detectie van lage-titerremmers te waarborgen.

Trombo-embolie

Vanwege het mogelijk risico op trombotische complicaties, dient klinisch toezicht met geschikte biologische tests te worden gestart op vroege verschijnselen van trombotische en consumptieve coagulopathie wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met leverziekte, patiënten na een chirurgische ingreep, pasgeborenen of patiënten met risico op trombotische complicaties of diffuse intravasale bloedstolling (DIS of DIC). In al deze situaties dient het voordeel van de behandeling met Refixia te worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

Cardiovasculair voorval

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan substitutietherapie met FIX het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) nodig is, moet rekening gehouden worden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de plaats van de katheter.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn zowel van toepassing op kinderen als op volwassenen.

Refixia bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Bij behandeling met meerdere injectieflacons moet rekening worden gehouden met het totale natriumgehalte.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties gemeld van humane stollingsfactor IX-producten (rDNA-producten) met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is met factor IX geen voortplantingsonderzoek bij dieren uitgevoerd. Omdat hemofilie B zelden bij vrouwen voorkomt, is er geen ervaring met het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Daarom dient factor IX alleen tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Refixia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder angio-oedeem, branderig en prikkend gevoel op de infusieplaats, rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling) zijn bij gebruik van recombinant factor IX-producten zelden waargenomen en kunnen in sommige gevallen verergeren tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In sommige gevallen ontwikkelden deze reacties tot ernstige anafylaxie en traden deze reacties op in nauwe tijdgebonden samenhang met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4). Het nefrotisch syndroom werd gemeld na pogingen tot immuuntolerantie-inductie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van een allergische reactie.

Zeer zelden is de ontwikkeling van antilichamen tegen hamstereiwit, met hieraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties, waargenomen.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor IX ontwikkelen. Als dergelijke remmers zich ontwikkelen, zal deze complicatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliebehandelcentrum.

Er bestaat een mogelijk risico op trombo-embolische complicaties na toediening van factor IX-producten, met een hoger risico voor preparaten met lage zuiverheid. Gebruik van factor IX-producten met lage zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, diffuse intravasale stolling, veneuze trombose en longembolie. Gebruik van factor IX-producten met hoge zuiverheid, zoals Refixia, is zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.

Bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en niveau van de voorkeursterm).

Frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Een totaal van 115 eerder behandelde patiënten (PTP's, *previously treated patients*) en 54 niet eerder behandelde patiënten (PUP's) met matige of ernstige hemofilie B werden blootgesteld aan Refixia voor een totaal van 543 patiëntjaren in volttooide klinische studies.

Tabel 3. Frequentie van bijwerkingen in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor IX-remming	Vaak*
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactische reactie	Vaak Vaak*
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus** Rash	Vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Moeheid Opvlieger Reacties op de injectieplaats***	Vaak Soms Vaak

*Frequentie gebaseerd op voorkomen in PUP-studie (N=54)

**Pruritus betrof pruritus en oorpruritus

***Reacties op de injectieplaats waren pijn op de injectieplaats, pijn op de infusieplaats, zwelling op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats en rash op de injectieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Factor IX-remming en anafylactische reacties zijn niet waargenomen bij PTP's en de frequenties zijn daarom gebaseerd op een PUP-studie met 54 patiënten. In deze studie trad factor IX-remming op bij 4/54 (8%) en anafylactische reactie trad op bij 1/54 (2%), waarbij deze bijwerkingen werden gecategoriseerd als vaak. Het voorval met anafylactische reactie deed zich voor bij een patiënt die ook factor IX-remming ontwikkelde.

Pediatrische patiënten

De frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies werden overdoses tot 169 IE/kg gemeld. Er werd geen melding gemaakt van symptomen geassocieerd met overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, bloedstollingsfactor IX, ATC-code: B02BD04.

Werkingsmechanisme

Refixia is een gezuiverde recombinant humane factor IX (rFIX) met 40 kDa polyethyleenglycol (PEG) geconjugeerd aan het eiwit. Het gemiddelde moleculaire gewicht van Refixia bedraagt ongeveer 98 kDa en het moleculaire gewicht van alleen de eiwitgroep is 56 kDa. Na activering van Refixia wordt het activeringspeptide inclusief de 40 kDa polyethyleenglycolgroep afgesplitst, waarna het oorspronkelijke geactiveerde factor IX-molecuul overblijft.

Factor IX bestaat uit een enkele streng glycoproteïne. Het is een van vitamine K afhankelijke stollingsfactor en wordt gesynthetiseerd in de lever. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa en door het factor VII/weefselfactor-complex. Geactiveerde factor IX activeert in combinatie met geactiveerde factor VIII, factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel wordt gevormd. Hemofilie B is een geslachtsgebonden erfelijke stollingsstoornis veroorzaakt door een verlaagde concentratie factor IX, met als gevolg hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen. Deze bloedingen treden spontaan op of als gevolg van ongelukken of chirurgisch ingrijpen. Door middel van substitutietherapie zijn de plasmaconcentraties van factor IX verhoogd, waardoor een tijdelijk herstel van de factordeficiëntie en vermindering van de bloedingsneigingen worden bewerkstelligd.

Klinische werkzaamheid

Het klinische studieprogramma bestond uit één fase 1-studie en vijf multicentrische, niet-gecontroleerde, fase 3-studies. Alle patiënten hadden ernstige (factor IX-spiegel < 1 %) of matig ernstige (factor IX-spiegel ≤ 2 %) hemofilie B.

Van belang is dat de jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR *annualised bleeding rate*) niet kan worden vergeleken tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische studies.

Profylaxe

Van de eerder behandelde patiënten en niet eerder behandelde patiënten uit alle leeftijdsgroepen werden er 101 behandeld met een wekelijkse profylactische dosis van 40 IE/kg. Daarvan hadden 40 (40%) patiënten geen bloedingen (voor details zie hieronder).

Hoofdstudie

De hoofdstudie werd uitgevoerd bij 74 adolescenten (13 –17 jaar) en volwassenen (18 –65 jaar) eerder behandelde patiënten (PTP's). De studie bestond uit één open-label 'on-demand'-arm met behandeling gedurende ongeveer 28 weken en twee profylaxe-behandelarmen met single-blind randomisatie naar ofwel 10 IE/kg of 40 IE/kg eenmaal per week gedurende ongeveer 52 weken. Na vergelijking van de behandelingen met 10 IE/kg en 40 IE/kg, bleek de jaarlijkse bloedingsfrequentie bij patiënten in de 40 IE/kg arm 49% lager te zijn dan de bloedingsfrequentie (95%-BI: 5%;73%) bij patiënten in de 10 IE/kg arm ($p < 0,05$).

De mediane (interkwartielafstand - IQR) ABR bij patiënten (13–65 jaar) behandeld met een profylactische dosis van eenmaal per week 40 IE/kg was 1,04 (0,00; 4,01). De trauma-ABR was 0,00 (0,00; 2,05), de gewrichts-ABR 0,97 (0,00; 2,07) en de spontane ABR 0,00 (0,00; 0,99).

In deze hoofdstudie bij adolescenten en volwassen patiënten kwamen bij 16 van de 29 patiënten in de 40 IE/kg profylaxe-arm 70 doorbraakbloedingen voor. Het totale succespercentage voor behandeling van doorbraakbloedingen was 97,1% (67 van de 69 beoordeelde bloedingen). In totaal werden

69 (98,6%) van de 70 bloedingen behandeld met één injectie. Lichte of matige bloedingen werden behandeld met 40 IE/kg Refixia.

Van de 29 behandelde volwassen en adolescent patiënten werden 13 patiënten met 20 doelgewrichten ('target joints') gedurende één jaar behandeld met een wekelijkse profylactische dosis van 40 IE/kg. Achttien van deze 20 gewrichten (90%) werden aan het einde van de studie niet meer als 'target joints' beschouwd.

'On-demand'-behandeling

De hoofdstudie omvatte een niet-gerandomiseerde arm waarin 15 patiënten werden behandeld volgens een 'on-demand'-schema met 40 IE/kg voor lichte of matige bloedingen en 80 IE/kg voor ernstige bloedingen. Het totale succespercentage (waarbij succes werd gedefinieerd als uitstekend of goed) voor de behandeling van bloedingen was 95%, waarbij 98% van de bloedingen werd behandeld met één of twee injecties.

Pediatrische patiënten

Eerder behandelde patiënten (PTP's)

De werkzaamheid en veiligheid van Refixia voor profylaxe en behandeling van bloedingen werd geëvalueerd in een open-label, enkelvoudige arm, niet-gecontroleerde fase 3-studie. In de hoofdfase van de pediatrische PTP-studie kregen 25 patiënten, in de leeftijd tussen 0 en 12 jaar bij aanvang van de studie, gedurende 52 weken routinematige profylactische toediening van Refixia 40 IE/kg eenmaal per week. De patiënten werden gestratificeerd in twee leeftijdsgroepen; 12 patiënten waren 0 tot 6 jaar en 13 patiënten 7 tot 12 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier. Tweeëntwintig patiënten gingen door naar de verlengingsfase en van hen kregen 12 patiënten tot 8 jaar routinematige profylactische behandeling. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten bij patiënten ≤ 12 jaar gescheiden door hoofd- en verlengingsfase zijn samengevat in tabel 4 volgens de leeftijd bij randomisatie.

Tabel 4: Jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) in de pediatrische PTP-studie – hoofd- & verlengingsfase

	Hoofdfase		Verlengingsfase	
Patiëntleeftijd	≤ 6 jaar N=12	7-12 jaar N=13	≤ 6 jaar N=11	7-12 jaar N=11
Gemiddelde behandelingsperiode (jaren)	1,05	1,27	7,71	6,85
Totale ABR				
Poisson-geschatte gemiddelde (95%-BI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediaan (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Vanwege de lange duur van het onderzoek droegen verschillende patiënten bij aan verschillende leeftijdsgroepen en 10 patiënten die aanvankelijk waren ingeschreven als ≤ 6 jaar, droegen ook bij aan de leeftijdsgroep 7-12 jaar. In de 7-12 jaar groep droegen 10 patiënten ook bij aan de leeftijdsgroep 13-17 jaar. Van deze patiënten droegen 3 patiënten ook bij aan de leeftijdsgroep ≥ 18 jaar. Rekening houdend met de feitelijke leeftijd voor de hoofd- en verlengingsfase van de studie samen was de algehele mediaan/Poisson-geschatte ABR 0,55/1,02 (95%-BI: 0,68; 1,54) bij patiënten ≤ 6 jaar en 0,52/0,92 (95%-BI: 0,47; 1,78) bij patiënten van 7-12 jaar. De mediaan/Poisson-geschatte ABR was 0,00/0,20 (95%-BI: 0,09; 0,47) en 0,00/0,22 (95%-BI: 0,05; 0,92) voor spontane bloedingen en 0,53/0,82 (95%-BI: 0,55; 1,23) en 0,33/0,64 (95%-BI: 0,31; 1,31) voor traumatische bloedingen bij respectievelijk patiënten ≤ 6 jaar en patiënten van 7-12 jaar. Behandelingssucces (gedefinieerd als uitstekende of goede respons) werd geconcludeerd voor respectievelijk 88,6% en 92,0% van de bloedingsepisodes die optraden tijdens profylaxe bij patiënten ≤ 6 jaar en patiënten van 7-12 jaar. Vier van de 25 patiënten (16%) hadden tijdens het onderzoek geen bloedingen. Het gemiddelde jaarlijkse

verbruik voor profylaxe was 2.209,3 (SD: 79,3) IE/kg en 2.324,9 (SD: 83,5) IE/kg voor respectievelijk patiënten ≤ 6 jaar en patiënten van 7-12 jaar. Twee patiënten hadden ‘*target joints*’ bij baseline, die tijdens de hoofdfase als verholpen werden beschouwd. Geen van de patiënten ontwikkelde tijdens de studie nieuwe ‘*target joints*’.

Niet eerder behandelde patiënten (PUP’s)

De werkzaamheid en veiligheid van Refixia voor profylaxe en behandeling van bloedingen werd geëvalueerd in een open-label, enkelvoudige arm, multicentrische niet-gecontroleerde fase 3-studie. Van de 54 blootgestelde patiënten (≤ 6 jaar oud), rondde 47 patiënten (87%) de hoofdfase af en 42 patiënten (77,8%) rondde de verlengingsfase af. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten, gescheiden naar hoofdfase en verlengingsfase, zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) in de pediatrische PUP-studie – hoofd- & verlengingsfase

	Hoofdfase N=51	Verlengingsfase N=46
Gemiddelde behandelingsperiode (jaren)	0,78	3,34
Totale ABR		
Poisson-geschatte gemiddelde (95%-BI)	0,78 (0,33 ; 1,82)	0,69 (0,41 ; 1,15)
Mediaan (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,20 (0,00 ; 0,71)

De algehele mediane ABR was 0,00 voor spontane en traumatische bloedingen en gewrichtsbloedingen voor de hoofdfase en 0,20 voor de verlengingsfase. Voor de hoofd- en verlengingsfase van de studies was de mediaan/Poisson-geschatte ABR 0,33/0,71 (95%-BI: 0,41; 1,22) voor PUP's die profylaxe kregen. De Poisson-geschatte ABR's voor spontane en traumatische bloedingen waren respectievelijk 0,13 (95%-BI: 0,05; 0,37) en 0,56 (95%-BI: 0,32; 0,98) gedurende de studieperiode (de mediane ABR's waren 0 voor beide). 47,8% van de PUP's ondervond geen bloedingen. Geen van de pediatrische patiënten ontwikkelde ‘*target joints*’ in het onderzoek. Van de 200 bloedingen werden er 194 (97%) succesvol behandeld met een uitstekende of goede uitkomst en 182 (91%) werden behandeld met een eenmalige injectie. Van de 194 succesvol behandelde bloedingen had 92,8% slechts 1 injectie Refixia nodig voor succesvolle behandeling.

Algehele hemostatische werkzaamheid

Lichte of matige bloedingen werden behandeld met Refixia 40 IE/kg en ernstige bloedingen met 80 IE/kg, waarbij één bloeding als ernstig werd beoordeeld. Een algemene beoordeling van de hemostatische werkzaamheid werd uitgevoerd door de patiënt of de verzorger (bij thuisbehandeling) of door de onderzoeker op de studielocatie (bij behandeling onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg) aan de hand van een 4-puntsschaal met de categorieën uitstekend, goed, matig of slecht.

Het totale succespercentage (gedefinieerd als uitstekend of goed) voor de behandeling van bloedingen bij eerder behandelde patiënten was 91.6% (645 van de 704). Van de 704 behandelde bloedingen bij 85 (80,9%) van de 105 patiënten werden 608 (86,4%) bloedingen gestopt met 1 injectie en 72 (10,2%) bloedingen met 2 injecties Refixia.

Het succespercentage en de benodigde dosis voor behandeling van de bloedingen waren onafhankelijk van de plaats van de bloeding. Het succespercentage voor de behandeling van de bloedingen was ook onafhankelijk van de aard van de bloeding (spontaan of als gevolg van trauma).

Operatieve ingreep

Vijf studies, waarvan één specifieke chirurgische studie, omvatten in totaal 20 zware en 105 lichte chirurgische ingrepen. Het hemostatisch effect van Refixia tijdens de ingrepen werd bevestigd door

een succespercentage van 100% voor de 20 zware chirurgische ingrepen in de studies. Alle geëvalueerde lichte chirurgische ingrepen waren succesvol.

In een specifieke chirurgische studie omvatte de werkzaamheidsanalyse 13 zware chirurgische ingrepen uitgevoerd bij 13 eerder behandelde volwassen en adolescente patiënten. De ingrepen omvatten 9 orthopedische ingrepen, 1 gastro-intestinale ingreep en 3 ingrepen in de mondholte. De patiënten kregen 1 pre-operatieve injectie van 80 IE/kg op de dag van de ingreep en postoperatief injecties van 40 IE/kg. Een pre-operatieve dosis van 80 IE/kg Refixia was effectief en geen van de patiënten had extra doses nodig op de dag van de ingreep. In de postoperatieve periode, dag 1 tot en met 6 en dag 7 tot en met 13, bedroeg het mediane aantal extra toegediende doses van 40 IE/kg respectievelijk 2,0 en 1,5. De gemiddelde totale consumptie van Refixia tijdens en na de ingreep was 241 IE/kg (bereik: 81–460 IE/kg).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Refixia heeft een verlengde halfwaardetijd in vergelijking met niet-gemodificeerde factor IX. Alle farmacokinetische studies met Refixia werden uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met hemofilie B (factor IX $\leq$ 2%). De analyses van plasmamonsters werden uitgevoerd met de 1-stapsstollingstest.

De farmacokinetische steady-state parameters voor adolescenten en volwassenen worden vermeld in tabel 6.

Tabel 6. Farmacokinetische steady-state parameters van Refixia (40 IE/kg) bij adolescente en volwassen PTP's (geometrisch gemiddelde (CV%))

Farmacokinetische parameter	13 – 17 jaar n = 3	$\geq$ 18 jaar n = 6
Halfwaardetijd ($t_{1/2}$) (uur)	103 (14)	115 (10)
Oplopende recuperatie (<i>incremental recovery</i> - IR) (IE/ml per IE/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Area under the curve (AUC) _{0-168 u} (IE*uur/ml)	91 (22)	93 (15)
Klaring (CL) (ml/uur/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Gemiddelde verblijftijd (MRT) (uur)	144 (15)	158 (10)
Verdelingsvolume (V _{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Factor IX-activiteit 168 uur na toediening (IE/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klaring = klaring aangepast aan lichaamsgewicht; Oplopende recuperatie = oplopende recuperatie 30 min na toediening; Verdelingsvolume = verdelingsvolume aangepast aan lichaamsgewicht bij steady-state. CV = variatiecoëfficiënt.

Alle patiënten geëvalueerd in de farmacokinetische studie bij steady-state hadden factor IX-activiteitspiegels hoger dan 0,24 IE/ml 168 uur na toediening met een wekelijkse dosis van 40 IE/kg.

Farmacokinetische parameters voor een enkelvoudige dosis Refixia zijn naar leeftijd vermeld in tabel 7.

Tabel 7. Farmacokinetische parameters voor een enkelvoudige dosis Refixia (40 IE/kg) bij PTP's naar leeftijd (geometrisch gemiddelde (CV%))

Farmacokinetische parameter	0 – 6 jaar n = 12	7 – 12 jaar n = 13	13 – 17 jaar n = 3	≥ 18 jaar n = 6
Halfwaardetijd ($t_{1/2}$) (uur)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Oplopende recuperatie (<i>incremental recovery</i> - IR) (IE/ml per IE/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Area under the curve (AUC_{inf}) (IE*uur/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klaring CL (ml/uur/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Gemiddelde verblijftijd (MRT) (uur)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Verdelingsvolume (V_{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Factor IX-activiteit 168 uur na toediening (IE/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klaring = klaring aangepast aan lichaamsgewicht; Oplopende recuperatie = oplopende recuperatie 30 min na toediening; Verdelingsvolume = verdelingsvolume aangepast aan lichaamsgewicht bij steady-state. CV = variatiecoëfficiënt.

Zoals verwacht was de aan het lichaamsgewicht aangepaste klaring bij pediatrische en adolescente patiënten hoger vergeleken met die bij volwassenen. Er was geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische of adolescente patiënten in klinische studies.

De gemiddelde dalspiegels bij steady-state worden vermeld in tabel 8; deze zijn gebaseerd op alle metingen voorafgaand aan een dosis, uitgevoerd om de 8 weken bij steady-state bij alle patiënten met een dosering van 40 IE/kg eenmaal per week.

Tabel 8. Gemiddelde dalspiegels* van Refixia (40 IE/kg) bij steady-state

	0 – 6 jaar (PTP) n = 12	7 – 12 jaar (PTP) n = 13	13 – 17 jaar (PTP) n = 9	18 – 65 jaar (PTP) n = 20	0 – 5 jaar (PUP) n = 51
Geschatte gemiddelde factor IX-dalspiegels IE/ml (95%-BI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)	0,17 (0,16;0,18)

* Factor IX-dalspiegels = factor IX-activiteit gemeten vóór de volgende wekelijkse dosis (5 tot 10 dagen na een dosis) bij steady-state.

De farmacokinetische gegevens werden onderzocht bij 16 volwassen en adolescente patiënten, waarvan er 6 een normaal gewicht hadden (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²) en 10 hadden overgewicht (BMI 25 – 29,9 kg/m²). Er waren geen belangrijke verschillen in de farmacokinetische profielen tussen patiënten met normaal gewicht en overgewicht.

In de pediatrische PTP- en PUP-studie lagen de gemiddelde dalspiegels van factor IX bij steady-state binnen de grenzen van milde hemofilie (d.w.z. 0,05–0,4 IE/ml), onafhankelijk van de leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is een neurotoxiciteitsonderzoek bij jonge dieren uitgevoerd om de potentiële neurotoxiciteit van Refixia te evalueren bij intraveneuze toediening van 120-1200 IE/kg/tweemaal per week aan onvolgroeide mannelijke ratten van 3 tot 13 weken oud (overeenkomend met een leeftijd van 2 tot 16 jaar bij mensen), gevolgd door een behandelingsvrije periode van 13 weken. De doses waren 6-60 keer hoger dan de wekelijkse klinische dosis van 40 IE/kg. PEG werd gedetecteerd door immunohistochemische kleuring in de choroïde plexus, hypofyse, circumventriculaire organen en craniale motorneuronen. Toediening van Refixia aan juveniele ratten resulteerde niet in functionele of pathologische effecten, zoals gemeten door neurogedrags-/neurocognitieve tests, waaronder motorische activiteit, sensorische functie, leren en geheugen evenals groei, seksuele rijping en vruchtbaarheid.

In een studie naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen, werden 3 uur na toediening lichte en voorbijgaande gevallen van lichaamstremoren waargenomen en deze namen binnen 1 uur af. Deze lichaamstremoren werden waargenomen bij doses Refixia (3.750 IE/kg) die meer dan 90 keer hoger waren dan de aanbevolen dosis voor mensen (40 IE/kg). Er werd geen mechanisme achter de tremoren ontdekt. Tremoren werden in de klinische studies niet gemeld.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen.

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen is door middel van immunohistochemische kleuring in epitheelcellen van de plexus choroideus in de hersenen 40 kDa polyethyleenglycol (PEG) aangetroffen. Deze bevinding werd niet in verband gebracht met weefschade of abnormale klinische verschijnselen.

In distributie- en uitscheidingsstudies bij muizen en ratten, werd aangetoond dat de 40 kDa polyethyleenglycolgroep (PEG) van Refixia wijd verspreid werd naar de organen en geëlimineerd werd in de organen. Het werd uitgescheiden via plasma in urine (42–56%) en feces (28–50%). De 40 kDa polyethyleenglycolgroep (PEG) zal het niveau bij steady-state in alle humane weefsels binnen 1–4,5 jaar van de behandeling bereiken. Deze verwachting is gebaseerd op gemodelleerde gegevens die gebruik maken van de geobserveerde terminale halfwaardetijd (15–49 dagen) in rattenweefsel bij distributiestudies.

De blootstellingsratio's voor PEG in de choroïde plexus, gemeten bij dieren op het niveau zonder waargenomen nadelige effecten (NOAEL) versus voorspelde klinische PEG-blootstelling, varieerden van 5-voudig in de neurotoxiciteitsstudie bij juveniele ratten tot 6-voudig in de 26-weeken durende toxiciteitsstudie met herhaalde doses bij volwassen ratten.

Langetermijnstudies bij dieren naar het carcinogeen potentieel van Refixia, of studies naar de effecten van Refixia op de genotoxiciteit, vruchtbaarheid, ontwikkeling of voortplanting zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumchloride
Histidine
Sucrose (E 473)
Polysorbaat 80 (E 433)
Mannitol (E 421)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E 524)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E 507)

Oplosmiddel

Histidine
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E 524)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E 507)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of worden gereconstitueerd met andere oplossingen voor infusie dan het meegeleverde histidine-oplosmiddel.

6.3 Houdbaarheid

Onaangebroken

30 maanden. Tijdens de houdbaarheidsperiode mag Refixia gedurende één enkele periode van maximaal 1 jaar beneden 30°C worden bewaard. Wanneer het geneesmiddel eenmaal uit de koelkast is gehaald mag het niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast. Noteer het begin van de bewaarperiode bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het geneesmiddel.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur indien bewaard in de koelkast (2°C – 8°C) en gedurende 4 uur indien bewaard bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) beschermd tegen licht.

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd bij gebruik en de omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruikers en wordt het normaal gesproken niet aanbevolen het gereconstitueerde product langer dan 4 uur te bewaren bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) of langer dan 24 uur in de koelkast (2°C – 8°C), tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden. Bewaar het gereconstitueerde geneesmiddel in de injectieflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel bij kamertemperatuur en na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat:

- 1 glazen injectieflacon (type I) met poeder en stop van chloorbutylrubber
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie
- 1 voorgevulde spuit met 4 ml histidine-oplosmiddel en eindstop (polypropyleen), een rubberen zuiger (bromobutyl) en een afneembare dop met een stop (bromobutyl)
- 1 zuigerstang (polypropyleen)

Verpakkingsgrootte van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Refixia moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel geleverd in de spuit. Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel, zonder zichtbare deeltjes. Het gereconstitueerde geneesmiddel dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op zichtbare deeltjes en verkleuring. Gebruik geen oplossingen die niet helder zijn of neerslag bevatten. Bewaar het gereconstitueerde geneesmiddel in de injectieflacon.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie de bijsluiter.

De toedieningssnelheid moet worden bepaald op geleide van het welbevinden van de patiënt, tot een maximale injectiesnelheid van 4 ml/min.

U heeft ook een infusieset nodig (slang en vlindernaald), steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters. Deze materialen zijn niet bijgesloten in de Refixia-verpakking.

Gebruik altijd een aseptische techniek.

Verwijderen

Gooi, na injectie, de spuit met de infusieset en de injectieflacon met de injectieflaconadapter op een veilige manier weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): om te kunnen onderzoeken wat de potentiële effecten zijn van opstapeling van PEG in de plexus choroideus in de hersenen en andere weefsels/organen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie afgeleid van een registratie van hemofiliepatiënten volgens een vastgesteld protocol.	Indiening van studieresultaten: KW2-2028

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refixia 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol
(recombinant stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 500 IE nonacog beta pegol (ongeveer 125 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, histidine, sucrose, polysorbaat 80, mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: histidine, water voor injecties, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan gedurende één enkele periode van maximaal 1 jaar bij kamertemperatuur (beneden 30°C) worden bewaard. Mag na bewaren bij kamertemperatuur niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast

Uit de koelkast genomen: _____

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1193/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

refixia 500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Refixia 500 IE poeder voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol

i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refixia 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol
(recombinant stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 1.000 IE nonacog beta pegol (ongeveer 250 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, histidine, sucrose, polysorbaat 80, mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: histidine, water voor injecties, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan gedurende één enkele periode van maximaal 1 jaar bij kamertemperatuur (beneden 30°C) worden bewaard. Mag na bewaren bij kamertemperatuur niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast

Uit de koelkast genomen: _____

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1193/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

refixia 1000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Refixia 1.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol

i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refixia 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol
(recombinant stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 2.000 IE nonacog beta pegol (ongeveer 500 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, histidine, sucrose, polysorbaat 80, mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: histidine, water voor injecties, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan gedurende één enkele periode van maximaal 1 jaar bij kamertemperatuur (beneden 30°C) worden bewaard. Mag na bewaren bij kamertemperatuur niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast

Uit de koelkast genomen: _____

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1193/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

refixia 2000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Refixia 2.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol

i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refixia 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol
(recombinant stollingsfactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Poeder: 3.000 IE nonacog beta pegol (ongeveer 750 IE/ml na reconstitutie),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumchloride, histidine, sucrose, polysorbaat 80, mannitol, natriumhydroxide, zoutzuur

Oplosmiddel: histidine, water voor injecties, natriumhydroxide, zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De verpakking bevat: 1 injectieflacon met poeder, 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, 1 zuigerstang en 1 injectieflaconadapter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Intraveneus gebruik, na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan gedurende één enkele periode van maximaal 1 jaar bij kamertemperatuur (beneden 30°C) worden bewaard. Mag na bewaren bij kamertemperatuur niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast

Uit de koelkast genomen: _____

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1193/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

refixia 3000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Refixia 3.000 IE poeder voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol

i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3.000 IE

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor Refixia

Histidine-oplossing

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Refixia 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 1.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 2.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Refixia 3.000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

nonacog beta pegol

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Refixia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Refixia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Refixia?

Refixia bevat de werkzame stof nonacog beta pegol. Het is een langwerkende versie van factor IX. Factor IX is een eiwit dat van nature in het bloed voorkomt en helpt bloedingen te stoppen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Refixia wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten van alle leeftijdsgroepen met hemofilie B (een aangeboren tekort aan factor IX – factor IX-deficiëntie).

Bij patiënten met hemofilie B ontbreekt factor IX of werkt deze niet op de juiste manier. Refixia vervangt deze ontbrekende of niet goed werkende factor IX en helpt het bloed stolsels te vormen op de plaats van de bloeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Terugvinden herkomst

Het is belangrijk om het chargenummer van uw Refixia bij te houden. Noteer dus elke keer dat u een nieuwe verpakking Refixia krijgt de datum en het chargenummer (dat op de verpakking staat na Charge) en bewaar deze informatie op een veilige plaats.

Allergische reacties en ontwikkeling van remmers

Er is een zeer kleine kans dat u last krijgt van een plotselinge en ernstige allergische reactie (bijvoorbeeld een anafylactische reactie) op Refixia. Stop met de injectie en neem direct contact op met uw arts of een medische spoeddienst als u verschijnselen krijgt van een allergische reactie zoals huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels), jeuk op grote delen van de huid, rode en/of gezwollen lippen, tong, gezicht of handen, moeite met slikken of ademen, kortademigheid, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, bleke en koude huid, snelle hartslag en/of duizeligheid.

Uw arts moet deze reacties mogelijk snel behandelen. Uw arts kan ook een bloedonderzoek bij u laten uitvoeren om te onderzoeken of u factor IX-remmers (neutraliserende antilichamen) tegen uw geneesmiddel heeft ontwikkeld, omdat de remmers samen met allergische reacties kunnen ontstaan. Als u dergelijke remmers heeft, heeft u bij een volgende behandeling met factor IX mogelijk een hoger risico op plotselinge en ernstige allergische reacties (bijvoorbeeld anafylactische reactie).

Gezien het risico op allergische reacties met factor IX-producten moet de eerste behandeling met Refixia plaatsvinden in een medische instelling of in aanwezigheid van een behandelaar, zodat indien nodig medische zorg voor het behandelen van allergische reacties verleend kan worden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als uw bloeding niet stopt zoals verwacht of als u een veel hogere dosis Refixia nodig heeft om een bloeding te stoppen. Uw arts zal bloedonderzoek bij u doen om te onderzoeken of u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen Refixia heeft ontwikkeld. Het risico op het ontwikkelen van remmers is het hoogst bij mensen die niet eerder zijn behandeld met factor IX-geneesmiddelen, meestal kleine kinderen.

Bloedstolsels

Vertel het uw arts als een van de volgende omstandigheden op u van toepassing is, omdat er een verhoogd risico op bloedstolsels bestaat tijdens behandeling met Refixia:

- U heeft onlangs een operatie ondergaan.
- U lijdt aan een andere ernstige ziekte, zoals leverziekte, hartziekte of kanker.
- U heeft risicofactoren voor hartziekten, zoals een verhoogde bloeddruk, obesitas of roken.

Nieraandoening (nefrotisch syndroom)

Hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een geschiedenis van allergische reacties die hoge doses factor IX gebruiken, hebben een zeer kleine kans op het ontwikkelen van een specifieke nieraandoening, het zogenoemde 'nefrotisch syndroom'.

Kathetergerelateerde problemen

Als u een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) heeft, kunt u infecties of bloedstolsels ontwikkelen op de katheterplaats.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Refixia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Refixia heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Refixia bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Bij behandeling met meerdere injectieflacons moet rekening worden gehouden met het totale natriumgehalte.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Behandeling met Refixia zal worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met hemofilie B. Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen. Deze is afhankelijk van uw gewicht en de reden waarvoor het geneesmiddel wordt gebruikt.

Voorkómen van bloedingen (profylaxe)

De gebruikelijke dosis Refixia is 40 internationale eenheden (IE) per kg lichaamsgewicht. Deze wordt als wekelijkse injectie gegeven. Uw arts kan een andere dosis kiezen of veranderen hoe vaak de injecties worden gegeven, gebaseerd op uw behoefte.

Behandeling van bloedingen

De gebruikelijke dosis Refixia is 40 internationale eenheden (IE) per kg lichaamsgewicht. Afhankelijk van de plaats en ernst van de bloeding kunt u een hogere dosis (80 IE per kg) of extra injecties nodig hebben. Bespreek met uw arts welke dosis en hoeveel injecties u nodig heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Refixia kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van alle leeftijden. De dosis bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is ook berekend naar het lichaamsgewicht en is dezelfde dosis als bij volwassenen.

Hoe wordt dit middel gebruikt?

Refixia is verkrijgbaar als poeder met oplosmiddel dat wordt gemengd tot een oplossing (reconstitutie) en wordt ingespoten in een ader. Zie 'Gebruiksaanwijzing van Refixia' voor meer informatie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Refixia heeft gebruikt dan zou moeten, vertel dit dan uw arts.

Als u een veel hogere dosis Refixia nodig heeft om een bloeding te stoppen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Zie voor meer informatie rubriek 2 'Allergische reacties en ontwikkeling van remmers'.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, injecteert u de gemiste dosis zodra u zich dat herinnert. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van Refixia bent u misschien niet meer beschermd tegen bloedingen of mogelijk stopt een huidige bloeding niet. Stop niet met het gebruik van Refixia zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties zijn mogelijk met dit geneesmiddel.

Als zich plotselinge en ernstige allergische reacties (bijvoorbeeld anafylactische reacties) voordoen, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts of een medische spoeddienst als u vroege verschijnselen van een ernstige allergische reactie heeft (anafylactische reactie), zoals:

- moeite met slikken of ademen;
- kortademigheid of piepende ademhaling;
- gevoel van beklemming op de borst;
- rode en/of gezwollen lippen, tong, gezicht of handen;
- huiduitslag, netelroos (galbulten), jeukende huiduitslag met verdikking van de huid (kwaddels) of jeuk;
- bleke en koude huid, snelle hartslag en/of duizeligheid (lage bloeddruk).

Bij kinderen die niet eerder met factor IX-geneesmiddelen zijn behandeld, kunnen vaak (bij minder dan 1 op de 10 patiënten) remmers (zie rubriek 2) ontstaan. In dat geval kan het zijn dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en kan uw kind aanhoudende bloedingen krijgen. Als dat gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Refixia:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- allergische reacties (overgevoeligheid). Deze kunnen ernstig worden en kunnen levensbedreigend zijn (anafylactische reacties)
- jeuk (pruritus)
- huidreacties op de injectieplaats
- misselijkheid
- erge vermoeidheid
- huiduitslag
- bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met factor IX-geneesmiddelen: neutraliserende antilichamen (remmers), anafylactische reacties.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- hartkloppingen
- opvlieger

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de etiketten van de injectieflacon en de gevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Refixia kan gedurende een periode van maximaal 1 jaar buiten de koelkast bij kamertemperatuur (maximaal 30°C) worden bewaard. Noteer op de doos de datum waarop u Refixia uit de koelkast haalt en bij kamertemperatuur bewaart. Deze nieuwe houdbaarheidsdatum mag de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum die is vermeld op de buitenverpakking niet overschrijden. Als het geneesmiddel niet vóór de nieuwe houdbaarheidsdatum is gebruikt, moet het worden verwijderd. Na bewaren bij kamertemperatuur mag het geneesmiddel niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast.

Gebruik de injectie onmiddellijk na het mengen van de oplossing (reconstitutie). Als het niet onmiddellijk kan worden gebruikt, moet u het binnen 24 uur gebruiken als het bewaard is geweest in de koelkast bij 2°C – 8°C, of binnen 4 uur als het bewaard is geweest buiten de koelkast beneden 30°C.

Het poeder in de injectieflacon is wit tot gebroken wit van kleur. Gebruik het poeder niet als de kleur is veranderd.

De gemengde oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel. Gebruik de gemengde oplossing niet als deze deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nonacog beta pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor IX (rDNA)). Elke injectieflacon Refixia bevat nominaal 500 IE, 1.000 IE, 2.000 IE of 3.000 IE nonacog beta pegol, overeenkomend met respectievelijk ongeveer 125 IE/ml, 250 IE/ml, 500 IE/ml of 750 IE/ml na mengen met het histidine-oplosmiddel.
- De andere stoffen in het poeder zijn natriumchloride, histidine, sucrose, polysorbaat 80, mannitol, natriumhydroxide en zoutzuur. Zie rubriek 2 'Refixia bevat natrium'.
- De stoffen in het gesteriliseerde oplosmiddel zijn histidine, water voor injecties, natriumhydroxide en zoutzuur.

Hoe ziet Refixia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Refixia wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (500 IE, 1.000 IE, 2.000 IE of 3.000 IE poeder in een injectieflacon en 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit, een zuigerstang met injectieflaconadapter – verpakkingsgrootte van 1).
- Het poeder is wit tot gebroken wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing van Refixia

Lees deze aanwijzingen goed voordat u Refixia gebruikt.

Refixia wordt geleverd als een poeder. Voor injectie moet een oplossing worden gemaakt (gereconstitueerd) met het oplosmiddel dat wordt geleverd in de spuit. Het oplosmiddel is een histidine-oplossing. De gemengde oplossing moet in een ader worden ingespoten (intraveneuze (i.v.) injectie). De materialen in deze verpakking zijn ontwikkeld om Refixia te mengen en in te spuiten.

U heeft ook een infusieset (slang en vlindernaald), steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters nodig. Deze materialen zijn niet bijgesloten in de Refixia-verpakking.

Gebruik het materiaal niet zonder duidelijke uitleg van uw arts of verpleegkundige.

Was altijd uw handen en verzeker u ervan dat de ruimte om u heen schoon is.

Wanneer u geneesmiddelen klaarmaakt en deze rechtstreeks in een ader spuit, is het belangrijk om een **schone en ziektekienvrije (aseptische) werkwijze toe te passen**. Een onjuiste werkwijze kan ziektekiemen inbrengen die het bloed kunnen infecteren.

Open de materialen pas als u klaar bent om deze te gebruiken.

Gebruik de materialen niet als deze gevallen of beschadigd zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gebruik de materialen niet na de uiterste houdbaarheidsdatum. Gebruik dan een nieuwe verpakking. De uiterste houdbaarheidsdatum staat vermeld op de doos, injectieflacon, injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit.

Gebruik de materialen niet als u denkt dat deze besmet zijn. Gebruik dan een nieuwe verpakking.

Gooi de materialen niet weg totdat u de gemengde oplossing heeft ingespoten.

De materialen zijn voor eenmalig gebruik.

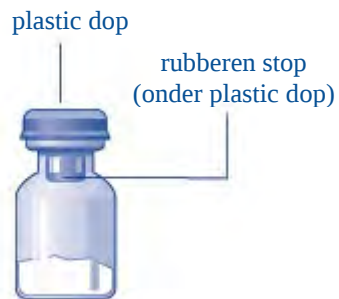
Inhoud

De verpakking bevat:

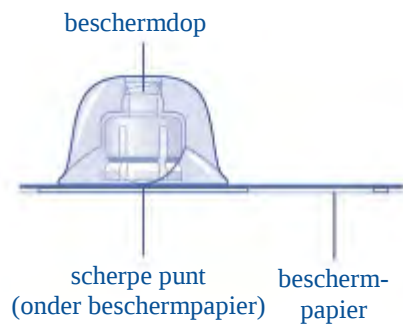
- 1 injectieflacon met Refixia-poeder
- 1 injectieflaconadapter
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
- 1 zuigerstang (te vinden onder de spuit)

Overzicht

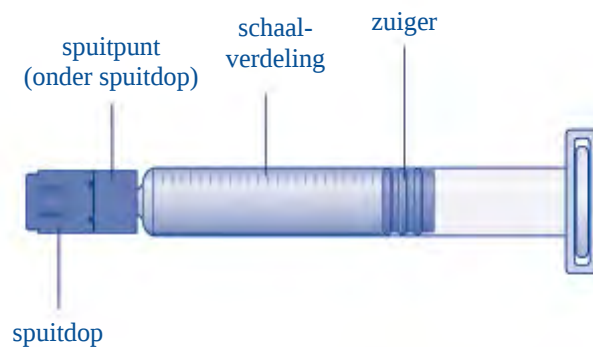
Injectieflacon met Refixia-poeder



Injectieflaconadapter



Voorgevulde spuit met oplosmiddel

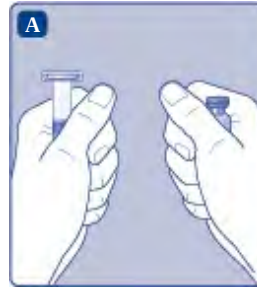


Zuigerstang



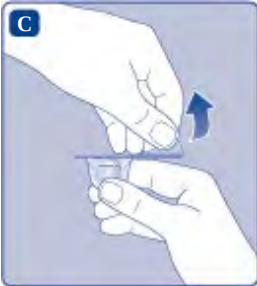
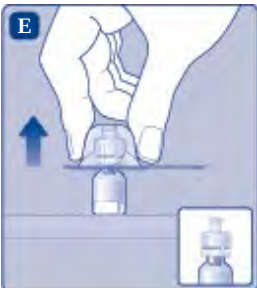
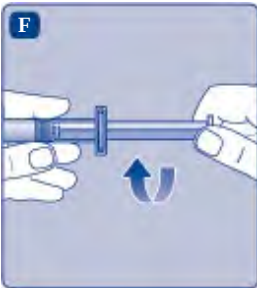
1. Klaarmaken van de injectieflacon en de spuit

- **Pak het aantal Refixia-verpakkingen dat nodig is.**
- **Controleer de houdbaarheidsdatum.**
- **Controleer de naam, sterkte en kleur** van de verpakking en verzeker u ervan dat de verpakking het juiste product bevat.
- **Was uw handen** en laat ze goed drogen aan de lucht of gebruik een schone handdoek.
- Haal de injectieflacon, de injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit uit de doos. **Laat de zuigerstang onaangeraakt in de doos.**
- **Laat de injectieflacon en de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen.** U kunt dit doen door deze in uw handen te houden tot ze zo warm aanvoelen als uw handen.
- **Gebruik geen andere manier om de injectieflacon en de voorgevulde spuit op te warmen.**



- **Verwijder de plastic dop** van de injectieflacon. **Als de plastic dop los zit of ontbreekt, gebruik de injectieflacon dan niet.**
- **Reinig de rubberen stop met een steriel alcoholdoekje** en laat deze voor gebruik enkele seconden aan de lucht drogen om er zeker van te zijn dat deze zo ziektekienvrij mogelijk is.



• Raak de rubberen stop niet aan met uw vingers omdat dit ziektekiemen kan overdragen.	
2. Bevestig de injectieflaconadapter • Verwijder het bescherm papier van de injectieflaconadapter. Gebruik de injectieflaconadapter niet als het bescherm papier niet helemaal dichtgeplakt is of als het gescheurd is. Haal de injectieflaconadapter niet uit de beschermdop met uw vingers. Als u de scherpe punt op de injectieflaconadapter aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.	
• Plaats de injectieflacon op een vlakke en stevige ondergrond. • Draai de beschermdop om en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon. Haal de injectieflaconadapter niet meer van de injectieflacon zodra deze bevestigd is.	
• Knijp zachtjes in de beschermdop met uw duim en wijsvinger zoals op de tekening weergegeven is. Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter. Haal de injectieflaconadapter niet van de injectieflacon wanneer u de beschermdop verwijdert.	
3. Bevestig de zuigerstang en de spuit • Pak de zuigerstang bij het brede uiteinde vast en neem deze uit de doos. Raak de zijkanten en de schroefdraad van de zuigerstang niet aan. Als u de zijkanten of de schroefdraad aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen. • Bevestig onmiddellijk de zuigerstang in de spuit door deze met de klok mee in de zuiger in de voorgevulde spuit te draaien totdat u weerstand voelt.	

• Verwijder de dop van de voorgevulde spuit door deze naar beneden te buigen totdat deze afbreekt bij de perforatierand. • Raak de punt van de spuit onder de spuitdop niet aan. Als u de punt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen. Als de dop van de spuit loszit of ontbreekt, gebruik de voorgevulde spuit dan niet.	
• Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter totdat u weerstand voelt.	
4. Meng het poeder met het oplosmiddel • Houd de voorgevulde spuit een beetje schuin, met de injectieflacon naar beneden gericht. • Druk de zuigerstang in om al het oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten.	
• Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond tot alle poeder is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimvorming veroorzaakt. • Controleer de gemengde oplossing. Deze moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn en er mogen geen deeltjes zichtbaar zijn. Als u deeltjes of verkleuring ziet mag u de oplossing niet gebruiken. Gebruik dan een nieuwe verpakking.	
Het wordt aangeraden om Refixia onmiddellijk te gebruiken nadat het gemengd is. Dit is omdat als het bewaard blijft, het geneesmiddel misschien niet meer steriel is en infecties kan veroorzaken. Als u de gemengde Refixia-oplossing niet onmiddellijk kunt gebruiken, moet deze binnen 4 uur worden gebruikt wanneer deze bewaard is geweest bij kamertemperatuur (beneden 30°C) of binnen 24 uur wanneer het bewaard is geweest in de koelkast bij 2°C – 8°C. Bewaar het gemengde geneesmiddel in de injectieflacon.	

De gemengde Refixia-oplossing niet in de vriezer en niet in de spuiten bewaren.

Bewaar gemengd Refixia niet in direct licht.



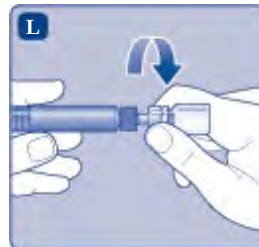
Als u een hogere dosis nodig heeft dan in 1 injectieflacon zit, herhaal dan stappen **A** tot en met **J** met extra injectieflacons, injectieflaconadapters en voorgevulde spuiten totdat u de benodigde dosis heeft.

- **Houd de zuigerstang volledig ingedrukt.**
- **Draai de spuit** met de injectieflacon erop ondersteboven.
- **Druk niet meer op de zuigerstang en laat deze vanzelf langzaam teruggliden** terwijl de spuit zich vult met de gemengde oplossing.
- **Trek de zuigerstang een beetje naar beneden** om de gemengde oplossing in de spuit te zuigen.
- **Als u maar een deel van de volledige injectieflacon nodig heeft, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om te zien hoeveel van de gemengde oplossing u uit de injectieflacon opzuigt, zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.**

Als er op enig moment lucht in de spuit zit, spuit de lucht dan terug in de injectieflacon.
- **Tik zachtjes op de spuit**, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, zodat eventuele luchtbellen naar boven gaan.
- **Duw de zuigerstang langzaam in** totdat alle luchtbellen verdwenen zijn.



- **Schroef de injectieflaconadapter** met de injectieflacon **los**.
- **Raak de spuitpunt niet aan.** Als u de spuitpunt aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgedragen.



5. Insuiten van de gemengde oplossing

Refixia is nu klaar om in uw ader te worden ingespoten.

- Spuit de gemengde oplossing in zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.
- Spuit langzaam in, gedurende 1 tot 3 minuten.

- Meng Refixia niet met andere intraveneuze infusies of geneesmiddelen.

Het injecteren van Refixia via naaldloze verbindingstukken voor intraveneuze (i.v.) katheters

Waarschuwing: De voorgevulde injectiespuit is gemaakt van glas en is ontworpen om te passen op standaard luer-lockaansluitingen. Sommige naaldloze verbindingstukken met een inwendige scherpe punt (spike) passen niet op de voorgevulde injectiespuit. Hierdoor kan toediening van het geneesmiddel verhinderd worden en/of het naaldloze verbindingstuk beschadigd raken.

De oplossing injecteren via een centraal veneuze toegangspoort (CVAD) zoals een centraal veneuze katheter of een subcutane poort:

- Pas een schone en ziektekiemvrij (aseptische) werkwijze toe. Volg de instructies voor correct gebruik van uw verbindingstuk en CVAD, in overleg met uw arts of verpleegkundige.
- Voor het injecteren in een CVAD kan het gebruik van een plastic spuit met een inhoud van 10 ml nodig zijn om de gemengde vloeistof op te trekken. Dit moet dan direct na stap J gedaan worden.
- Als de CVAD-slang voor of na de Refixia-injectie gespoeld moet worden, gebruik dan een 9 mg/ml natriumchloride-oplossing voor injectie.

Verwijderen

- **Gooi, na toediening** alle ongebruikte Refixia-oplossing, de spuit met de infusieset, de injectieflacon met de injectieflaconadapter en andere afvalmaterialen **op een veilige manier weg** zoals verteld door uw apotheker.

Gooi het niet weg met het huishoudelijk afval.



Haal het materiaal niet uit elkaar voordat u het verwijderd.

Gebruik het materiaal niet opnieuw.