

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refixia 500 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 3000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Refixia 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de nonacog beta pegol*.
Após reconstituição, 1 ml de Refixia contém aproximadamente 125 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de nonacog beta pegol*.
Após reconstituição, 1 ml de Refixia contém aproximadamente 250 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de nonacog beta pegol*.
Após reconstituição, 1 ml de Refixia contém aproximadamente 500 UI de nonacog beta pegol.

Refixia 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de nonacog beta pegol*.
Após reconstituição, 1 ml de Refixia contém aproximadamente 750 UI de nonacog beta pegol.

*fator IX humano recombinante, produzido em células de ovário de hamster chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante, conjugado por ligação covalente com polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa.

A potência (UI) é determinada utilizando o ensaio coagulimétrico *one-stage* da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de Refixia é, aproximadamente, 144 UI/mg de proteína.

Refixia é um fator IX humano recombinante (rFIX) purificado, com polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa seletivamente ligado a glicanos N-ligados específicos do péptido de ativação de rFIX. Após a ativação de Refixia, o péptido de ativação, incluindo a fração de polietilenoglicol de 40 kDa, é clivado, sendo libertada a molécula nativa de fator IX ativado. A sequência primária de aminoácidos de rFIX em Refixia é idêntica ao alelo Ala148 do fator IX derivado do plasma humano. Não são utilizados aditivos de origem humana ou animal na cultura celular, purificação, conjugação ou formulação de Refixia.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco a esbranquiçado.

O solvente é límpido e incolor.

pH: 6,4.

Osmolaridade: 272 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX).

Refixia pode ser utilizado em todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Monitorização do tratamento

A monitorização de rotina dos níveis de atividade do fator IX para efeitos de ajuste de dose não é necessária. No programa de ensaios clínicos, não foi feito ajuste de dose. Foram observados níveis mínimos médios de fator IX em estado estacionário $\geq 15\%$ em todos os grupos etários, ver secção 5.2 para mais informações.

Devido à interferência do polietilenoglicol (PEG) no ensaio coagulimétrico *one-stage* com vários reagentes utilizados para medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), recomenda-se a utilização de um ensaio cromogénico (por exemplo, *Rox Factor IX* ou *Biophen*) quando a monitorização dos níveis de atividade do fator for necessária. Se não estiver disponível um ensaio cromogénico, recomenda-se a utilização de um ensaio coagulimétrico *one-stage* com um reagente para a medição do TTPa (por exemplo, *Cephascreen*) adequado para a utilização com Refixia. É conhecido que, para os medicamentos que contenham fator de ação prolongada modificado, os resultados dos ensaios coagulimétricos *one-stage* são altamente dependentes do reagente utilizado para a medição do TTPa e do padrão de referência utilizados. No caso de Refixia, alguns reagentes causarão uma subestimativa (30–50%), enquanto a maioria dos reagentes contendo sílica causará uma sobrestimativa elevada da atividade do fator IX (mais de 400%). Deste modo, deverão ser evitados os reagentes à base de sílica. É recomendado utilizar um laboratório de referência quando não estiver disponível localmente um ensaio cromogénico ou um ensaio coagulimétrico *one-stage* apropriado.

Posologia

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para os produtos com fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao plasma humano normal) quer em Unidades Internacionais (em relação ao Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

Profilaxia

40 UI/kg de peso corporal uma vez por semana.

Com base nos níveis de FIX atingidos e na tendência individual para a ocorrência de hemorragias, podem ser considerados ajustes nas doses e nos intervalos de administração. Os níveis mínimos atingidos com o regime posológico semanal de 40 UI/kg estão resumidos na secção 5.2.

Os doentes que fazem profilaxia e que se esqueçam de uma dose são aconselhados a administrá-la logo que se apercebem da situação e a continuarem a sua posologia habitual de uma vez por semana. Deve evitar-se uma dose dupla.

Tratamento 'On-demand'

A dose e a duração do tratamento de substituição dependem do local e da gravidade da hemorragia, ver Quadro 1 para orientação das doses em episódios hemorrágicos.

Quadro 1 Tratamento de episódios hemorrágicos com Refixia

Grau de hemorragia	Dose recomendada UI/kg de Refixia	Recomendações de posologia
Hemartrose em fase inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral. Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	40	É recomendada uma dose única.
Hemorragias graves ou que coloquem a vida em perigo.	80	Podem ser administradas doses adicionais de 40 UI/kg.

Cirurgia

A dose e os intervalos entre as doses em cirurgia dependem do procedimento e da prática local. São fornecidas recomendações gerais no Quadro 2.

Quadro 2 Tratamento em cirurgia com Refixia

Tipo de procedimento cirúrgico	Dose recomendada UI/kg de peso corporal	Recomendações de posologia
Pequena cirurgia, incluindo extração dentária.	40	Podem ser administradas doses adicionais, se for necessário.
Grande cirurgia.	80	Dose no pré-operatório.

Tipo de procedimento cirúrgico	Dose recomendada UI/kg de peso corporal	Recomendações de posologia
	40	Considerar duas doses repetidas de 40 UI/kg (em intervalos de 1–3 dias) na primeira semana a seguir à cirurgia. Devido à semivida longa de Refixia, a frequência de administração no período pós-operatório pode ser prolongada para uma vez por semana depois da primeira semana até a hemorragia parar e até à cicatrização.

População pediátrica

As recomendações de dose em crianças são as mesmas dos adultos (para mais informações sobre a utilização em pediatria, ver secções 5.1 e 5.2.).

Modo de administração

Administração por via intravenosa.

Refixia é administrado por injeção intravenosa em bólus ao longo de vários minutos, após a reconstituição do pó para uso injetável com o solvente com histidina. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente, até uma velocidade máxima de injeção de 4 ml/min.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

É necessário haver uma formação adequada no caso de autoadministração ou de administração por um prestador de cuidados de saúde.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

É possível que se verifiquem reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com Refixia. O medicamento contém vestígios de proteínas de hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o seu médico. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea com prurido, urticária generalizada, opressão torácica, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque anafilático, devem ser seguidas as práticas clínicas padrão para o tratamento do choque.

Inibidores

Após tratamento repetido com medicamentos com fator IX da coagulação humana, os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) que devem ser quantificados em Unidades *Bethesda* (UB), utilizando análises biológicas apropriadas.

Foram notificados casos na literatura que mostram uma correlação entre a existência de um inibidor do fator IX e reações alérgicas. Por conseguinte, os doentes que apresentem reações alérgicas devem ser avaliados relativamente à presença de um inibidor. Deve-se ter em conta que os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um risco acrescido de anafilaxia com a exposição subsequente ao fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com medicamentos com fator IX, as administrações iniciais do fator IX devem, de acordo com o parecer do médico assistente, ser realizadas sob observação médica, num local onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas.

No caso de se verificarem níveis residuais de atividade de FIX, existe um risco de interferência quando se realiza o ensaio *Bethesda* modificado por *Nijmegen* para determinar a presença de inibidores. Por conseguinte, é recomendada uma etapa de pré-aquecimento ou um *wash-out* para garantir a deteção de inibidores de baixo título.

Tromboembolia

Devido ao potencial risco de complicações trombóticas, deve ser iniciada vigilância clínica com testes biológicos apropriados para deteção de sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo, quando se administra este medicamento a doentes com doença hepática, a doentes no pós-operatório, a recém-nascidos ou a doentes em risco de episódios trombóticos ou de coagulação intravascular disseminada (CID). Em cada uma destas situações, o benefício do tratamento com Refixia deve ser ponderado face ao risco destas complicações.

Acontecimento cardiovascular

Em doentes com fatores existentes de risco cardiovascular, o tratamento de substituição com FIX pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deverá ser considerado o risco de complicações relacionadas com o DAVC, incluindo infeções locais, bacteremia e trombose no local do cateter.

População pediátrica

As advertências e precauções descritas aplicam-se a crianças e adultos.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Em caso de tratamento com múltiplos frascos para injetáveis, o teor total de sódio deve ser tido em consideração.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações entre medicamentos com fator IX da coagulação humana (rADN) e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução animal com fator IX. Dada a rara ocorrência de hemofilia B em mulheres, não existe experiência quanto à utilização do fator IX durante a gravidez e a amamentação. Assim, o fator IX só deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação quando claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Refixia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (as quais podem incluir angioedema, sensação de ardor e de picadas no local de perfusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, opressão torácica, formiguelo, vômitos, respiração sibilante) têm sido raramente observadas com medicamentos com fator IX recombinante e podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos, estas reações progrediram para anafilaxia grave e ocorreram em associação temporal próxima com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também secção 4.4). Foram notificados casos de síndrome nefrótica após tentativa de indução de imunotolerância em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e com antecedentes de reação alérgica.

Em casos muito raros, foi observado o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína de hamster, com reações de hipersensibilidade relacionadas.

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator IX. Se estes inibidores se desenvolverem, a situação irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro de hemofilia especializado.

Existe um potencial risco de episódios tromboembólicos após a administração de medicamentos com fator IX, com um risco mais elevado para preparações de baixa pureza. A utilização de medicamentos com fator IX de baixa pureza foi associada a casos de enfarte do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. A utilização de medicamentos com fator IX de elevada pureza, como Refixia, está raramente associada a este tipo de reações adversas.

Lista tabular de reações adversas

O quadro apresentado a seguir está de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o dicionário MedDRA (grupo SOC e nível do Termo Preferido (*Preferred Term Level*)).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Um total de 115 doentes previamente tratados (PTP) e 54 doentes não tratados previamente (PUP), com hemofilia B moderada ou grave, esteve exposto a Refixia, por um total de 543 doentes-ano nos ensaios clínicos realizados.

Quadro 3 Frequência das reações adversas em ensaios clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do Fator IX	Frequentes*
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade Reação anafilática	Frequentes Frequentes*
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido** Erupção cutânea	Frequentes Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Rubor com calor Reações no local de injeção***	Frequentes Pouco frequentes Frequentes

*Frequência baseada na ocorrência do ensaio em PUP (N=54)

**Prurido inclui os termos prurido e prurido do ouvido

***Reações no local de injeção incluem dor no local de injeção, dor no local de perfusão, tumefação do local de injeção, eritema no local de injeção e erupção cutânea no local de injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

A inibição do Fator IX e as reações anafiláticas não foram observadas em PTP, pelo que as frequências são baseadas num ensaio em PUP com 54 doentes. Neste ensaio, a inibição do Fator IX ocorreu em 4/54 (8%) e a reação anafilática ocorreu em 1/54 (2%) dos doentes, categorizando estes acontecimentos como frequentes. O caso da reação anafilática ocorreu num doente que também desenvolveu inibição do Fator IX.

População pediátrica

É expectável que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças sejam semelhantes às dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificadas sobredosagens de até 169 UI/kg em ensaios clínicos. Não foram notificados sintomas associados a sobredosagens.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator IX da coagulação do sangue, código ATC: B02BD04.

Mecanismo de ação

Refixia é um fator IX humano recombinante (rFIX) purificado conjugado com polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa. O peso molecular médio de Refixia é, aproximadamente, 98 kDa e o peso molecular da fração proteica isolada é 56 kDa. Após a ativação de Refixia, o péptido de ativação, que inclui a fração de polietilenoglicol de 40 kDa, é clivado, sendo libertada a molécula nativa do fator IX ativado.

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única. É um fator da coagulação dependente da vitamina K e é sintetizado no fígado. O fator IX é ativado pelo fator XIa e pelo complexo fator VII/fator tecidual. O fator IX ativado, em associação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. A hemofilia B é uma doença hereditária da coagulação do sangue ligada ao género, causada por uma diminuição dos níveis de fator IX, o que origina hemorragias profusas intra-articulares, musculares ou de órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma accidental ou cirúrgico. Com o tratamento de substituição, os níveis plasmáticos de fator IX são aumentados, permitindo, assim, uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.

Eficácia clínica

O programa de ensaios clínicos incluiu um ensaio de fase 1 e cinco ensaios não controlados, multicêntricos, de fase 3. Todos os doentes tinham hemofilia B grave (nível de fator IX < 1%) ou moderadamente grave (nível de fator IX ≤ 2%).

De notar que a taxa anualizada de hemorragia (TAH) não é comparável entre diferentes concentrados de fatores nem entre diferentes ensaios clínicos.

Profilaxia

Cento e um dos doentes previamente tratados e dos doentes não tratados previamente, de todos os grupos etários, foram tratados com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg, em que 40 (40%) destes doentes não apresentaram episódios hemorrágicos (ver detalhes abaixo).

Ensaio principal

O ensaio principal incluiu 74 doentes adolescentes (13–17 anos) e adultos (18–65 anos) previamente tratados (PTP). O ensaio incluiu um braço de tratamento *on-demand*, em regime aberto, com uma duração de, aproximadamente, 28 semanas, e dois braços de tratamento profilático com ocultação simples, aleatorizados para 10 UI/kg e para 40 UI/kg, uma vez por semana, durante, aproximadamente, 52 semanas. Ao comparar os tratamentos com 10 UI/kg e 40 UI/kg, verificou-se que a taxa anualizada de hemorragia para os doentes no braço de 40 UI/kg foi 49% mais baixa do que a taxa de hemorragia (IC 95%: 5%; 73%) para os doentes no braço de 10 UI/kg ($p < 0,05$).

A mediana (IQR) da TAH geral em doentes (13–65 anos) tratados com uma dose profilática de 40 UI/kg uma vez por semana foi de 1,04 (0,00; 4,01), enquanto a TAH traumática foi de 0,00 (0,00; 2,05), a TAH articular foi de 0,97 (0,00; 2,07) e a TAH espontânea foi de 0,00 (0,00; 0,99).

Neste ensaio principal em doentes adolescentes e adultos, ocorreram 70 episódios hemorrágicos intercorrentes em 16 dos 29 doentes no braço de profilaxia com 40 UI/kg. A taxa de sucesso geral no tratamento de hemorragias intercorrentes foi de 97,1% (67 de 69 hemorragias avaliadas). Um total de 69 (98,6%) dos 70 episódios hemorrágicos foi tratado com uma injeção. Os episódios hemorrágicos foram tratados com 40 UI/kg de Refixia nas hemorragias ligeiras ou moderadas.

Em 29 doentes adultos e adolescentes tratados, 13 doentes que apresentavam 20 articulações-alvo foram tratados durante um ano com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg. Dezoito destas 20 articulações (90%) deixaram de ser consideradas articulações-alvo no fim do ensaio.

Tratamento on-demand

No ensaio principal, houve um braço não aleatorizado em que 15 doentes foram tratados num regime *on-demand* com 40 UI/kg nas hemorragias ligeiras ou moderadas e 80 UI/kg nas hemorragias graves. A taxa de sucesso geral (definida como excelente ou boa) no tratamento de hemorragias foi de 95%, com 98% das hemorragias tratadas com uma ou duas injeções.

População pediátrica

Doentes previamente tratados (PTP)

A eficácia e segurança de Refixia na profilaxia e no tratamento de hemorragias foram avaliadas num ensaio de fase 3, em regime aberto, de braço único, não controlado. Na fase principal do ensaio em PTP pediátricos, 25 doentes inicialmente incluídos, dos 0 aos 12 anos de idade, receberam uma administração profilática de rotina de Refixia 40 UI/kg uma vez por semana, durante 52 semanas. Os doentes foram estratificados em dois grupos etários; 12 doentes tinham 0 a 6 anos e 13 doentes tinham 7 a 12 anos aquando da assinatura do consentimento informado. Vinte e dois doentes continuaram para a fase de extensão e, destes, 12 doentes tiveram até 8 anos de tratamento profilático de rotina. Os principais resultados de eficácia nos doentes com ≤ 12 anos, separados por fase principal e fase de extensão, encontram-se resumidos no Quadro 4, de acordo com a idade na altura da aleatorização.

Quadro 4 Taxa Anualizada de Hemorragia (TAH) no ensaio com PTP pediátricos – Fase Principal e de Extensão

	Fase Principal		Fase de Extensão	
Idade do doente	≤ 6 anos N=12	7-12 anos N=13	≤ 6 anos N=11	7-12 anos N=11
Período médio de tratamento (anos)	1,05	1,27	7,71	6,85
TAH total				
Média estimada de Poisson (IC 95%)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Mediana (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)

Devido à longa duração do ensaio, vários doentes mudaram de grupo etário e 10 doentes que foram inicialmente incluídos no grupo etário de ≤ 6 anos também contribuíram para o grupo etário dos 7-12 anos. No grupo etário dos 7-12 anos, 10 doentes transitaram para o grupo etário dos 13-17 anos. Destes, 3 doentes transitaram posteriormente para o grupo etário de ≥ 18 anos. Considerando a idade real para a fase principal e de extensão do ensaio em conjunto, a mediana/TAH estimada de Poisson geral foi de 0,55/1,02 (IC 95%: 0,68; 1,54) em doentes com ≤ 6 anos e 0,52/0,92 (IC 95%: 0,47; 1,78) em doentes dos 7-12 anos. A mediana/TAH estimada de Poisson foi de 0,00/0,20 (IC 95%: 0,09; 0,47) e de 0,00/0,22 (IC 95%: 0,05; 0,92) para as hemorragias espontâneas, bem como de 0,53/0,82 (IC 95%: 0,55; 1,23) e de 0,33/0,64 (IC 95%: 0,31; 1,31) para as hemorragias traumáticas nos doentes com ≤ 6 anos e nos doentes dos 7-12 anos, respetivamente. O sucesso do tratamento (definido como uma excelente ou boa resposta) foi obtido em 88,6% e 92,0% dos episódios hemorrágicos que ocorreram durante a profilaxia nos doentes com ≤ 6 anos e nos doentes dos 7-12 anos, respetivamente. Quatro de 25 doentes (16%) não tiveram quaisquer hemorragias durante todo o ensaio. O consumo médio anual para a profilaxia foi de 2209,3 (DP: 79,3) UI/kg e de 2324,9 (DP: 83,5) UI/kg para os doentes com ≤ 6 anos e doentes dos 7-12 anos, respetivamente. Dois doentes tinham articulações-alvo no início do ensaio, as quais foram consideradas resolvidas durante a fase principal. Nenhum dos doentes desenvolveu novas articulações-alvo no ensaio.

Doentes não tratados previamente (PUP)

A eficácia e segurança de Refixia na profilaxia e no tratamento de hemorragias foram avaliadas num ensaio de fase 3, em regime aberto, de braço único, multicêntrico, não controlado. Dos 54 doentes expostos (< 6 anos de idade), 47 doentes (87%) completaram a fase principal e 42 doentes (77,8%) completaram a fase de extensão. Os principais resultados de eficácia, separados por fase principal e fase de extensão, encontram-se resumidos no Quadro 5.

Quadro 5 Taxa Anualizada de Hemorragia (TAH) no ensaio com PUP pediátricos – Fase Principal e de Extensão

	Fase Principal N=51	Fase de Extensão N=46
Período médio de tratamento (anos)	0,78	3,34
TAH total		
Média estimada de Poisson (IC 95%)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

A mediana geral da TAH foi de 0,00 para os episódios de hemorragia espontânea, traumática e articular na fase principal e de 0,20 na fase de extensão. Nas fases principal e de extensão do ensaio, a mediana/TAH estimada de Poisson foi de 0,33/0,71 (IC 95%: 0,41; 1,22) para os PUP em profilaxia. A TAH estimada de Poisson para as hemorragias espontâneas e traumáticas foi, respetivamente, de 0,13 (IC 95%: 0,05; 0,37) e de 0,56 (IC 95%: 0,32; 0,98), durante todo o período do ensaio (a mediana das TAH foi 0 para ambas). 47,8% dos PUP não tiveram quaisquer acontecimentos hemorrágicos. Nenhum dos doentes pediátricos desenvolveu articulações-alvo no ensaio. De um total de 200 hemorragias, 194 (97,0%) foram tratadas com sucesso, alcançando um resultado excelente ou bom, e 182 (91,0%) foram tratadas com uma única injeção. Das 194 hemorragias tratadas com sucesso, 92,8% necessitaram apenas de uma injeção de Refixia para um tratamento bem sucedido.

Eficácia hemostática geral

Os episódios hemorrágicos foram tratados com 40 UI/kg de Refixia nas hemorragias ligeiras ou moderadas ou com 80 UI/kg nas hemorragias graves, das quais uma hemorragia foi avaliada como grave. Foi feita uma avaliação geral da eficácia hemostática pelo doente ou prestador de cuidados de saúde (para tratamentos em casa) ou pelo investigador do centro de ensaio (para tratamentos sob a supervisão de um profissional de saúde), utilizando uma escala de 4 pontos: excelente, boa, moderada ou fraca. A taxa de sucesso geral (definida como excelente ou boa) para o tratamento de hemorragias em doentes previamente tratados foi de 91,6% (645 em 704). Das 704 hemorragias tratadas observadas em 85 (80,9%) dos 105 doentes, 608 (86,4%) das hemorragias foram resolvidas com 1 injeção e 72 (10,2%) das hemorragias foram resolvidas com 2 injeções de Refixia.

A taxa de sucesso e a dose necessária para o tratamento dos episódios hemorrágicos foram independentes da localização da hemorragia. A taxa de sucesso do tratamento dos episódios hemorrágicos foi também independente do facto da hemorragia ser de natureza traumática ou espontânea.

Cirurgia

Cinco ensaios, dos quais um ensaio foi dedicado a cirurgia, incluíram, no total, 20 procedimentos de grande cirurgia e 105 procedimentos de pequena cirurgia. O efeito hemostático de Refixia durante a cirurgia foi confirmado com uma taxa de sucesso de 100% nas 20 grandes cirurgias nos ensaios. Todas as pequenas cirurgias avaliadas foram realizadas com sucesso.

Num ensaio dedicado a cirurgia, a análise da eficácia incluiu 13 procedimentos de grande cirurgia realizados em 13 doentes adultos e adolescentes previamente tratados. Os procedimentos incluíram 9 cirurgias ortopédicas, 1 gastrointestinal e 3 na cavidade oral. Os doentes receberam 1 injeção no pré-

operatório de 80 UI/kg no dia da cirurgia e, no pós-operatório, injeções de 40 UI/kg. Uma dose de 80 UI/kg de Refixia no pré-operatório foi eficaz e nenhum dos doentes necessitou de doses adicionais no dia da cirurgia. Do Dia 1 ao 6 e do Dia 7 ao 13 do período pós-operatório, a mediana do número de doses adicionais de 40 UI/kg administradas foi de 2,0 e 1,5, respetivamente. O consumo médio total de Refixia durante e após a cirurgia foi de 241 UI/kg (intervalo: 81–460 UI/kg).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Refixia tem uma semivida prolongada em comparação com o fator IX não modificado. Todos os estudos farmacocinéticos com Refixia foram realizados em doentes com hemofilia B (fator IX $\leq 2\%$) previamente tratados. A análise das amostras de plasma foi efetuada utilizando o ensaio coagulimétrico *one-stage*.

Os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário para adolescentes e adultos são apresentados no Quadro 6.

Quadro 6 Parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário de Refixia (40 UI/kg) em PTP adolescentes e adultos (média geométrica (CV%))

Parâmetro farmacocinético	13–17 anos N=3	≥ 18 anos N=6
Semivida ($t_{1/2}$) (horas)	103 (14)	115 (10)
Recuperação incremental (RI) (UI/ml por UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Área sob a curva (AUC) _{0-168 h} (UI*horas/ml)	91 (22)	93 (15)
Depuração (CL) (ml/hora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tempo médio de permanência (TMP) (horas)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribuição (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Atividade do fator IX 168 h após administração (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Depuração = depuração ajustada ao peso corporal; Recuperação incremental = recuperação incremental 30 min após administração; Volume de distribuição = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado estacionário. CV = coeficiente de variação.

Todos os doentes avaliados no estudo de farmacocinética no estado estacionário apresentaram níveis de atividade do fator IX acima de 0,24 UI/ml, 168 horas após a administração com uma dose semanal de 40 UI/kg.

Os parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia estão indicados por idade no Quadro 7.

Quadro 7 Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia (40 UI/kg) em PTP por idade (média geométrica (CV%))

Parâmetro farmacocinético	0–6 anos N=12	7–12 anos N=13	13–17 anos N=3	≥ 18 anos N=6
Semivida ($t_{1/2}$) (horas)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Recuperação incremental (RI) (UI/ml por UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)

Parâmetro farmacocinético	0–6 anos N=12	7–12 anos N=13	13–17 anos N=3	≥ 18 anos N=6
Área sob a curva (AUC) _{inf} (UI*horas/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Depuração CL (ml/hora/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Tempo médio de permanência (TMP) (horas)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume de distribuição (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Atividade do fator IX 168 h após administração (UI/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Depuração = depuração ajustada ao peso corporal; Recuperação incremental = recuperação incremental 30 min após administração; Volume de distribuição = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado estacionário. CV = coeficiente de variação.

Conforme esperado, a depuração ajustada ao peso corporal em doentes pediátricos e adolescentes foi superior à observada em adultos. Não foi necessário nenhum ajuste de dose em doentes pediátricos ou adolescentes nos ensaios clínicos.

Os níveis mínimos médios no estado estacionário são apresentados no Quadro 8, com base em todas as medições no estado estacionário feitas a cada 8 semanas antes da administração de uma dose de 40 UI/kg uma vez por semana a todos os doentes.

Quadro 8 Média dos níveis mínimos* de Refixia (40 UI/kg) no estado estacionário

	0–6 anos (PTP) N=12	7–12 anos (PTP) N=13	13–17 anos (PTP) N=9	18–65 anos (PTP) N=20	0-5 anos (PUP) N=51
Níveis mínimos médios estimados de fator IX em UI/ml (IC 95%)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Níveis mínimos de fator IX = atividade do fator IX medida antes da dose semanal seguinte (5 a 10 dias após administração) no estado estacionário.

A farmacocinética foi investigada em 16 doentes adultos e adolescentes, dos quais 6 tinham peso normal (IMC 18,5–24,9 kg/m²) e 10 tinham excesso de peso (IMC 25–29,9 kg/m²). Não foram registadas diferenças aparentes nos perfis farmacocinéticos entre doentes com peso normal e doentes com excesso de peso.

Nos ensaios com PTP e PUP pediátricos, os níveis mínimos médios de Fator IX no estado estacionário encontravam-se no intervalo da hemofilia ligeira (ou seja, 0,05–0,4 UI/ml), independentemente da idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi realizado um estudo de neurotoxicidade em animais juvenis para avaliar a potencial neurotoxicidade de Refixia quando administrado por via intravenosa em doses de 120-1200 UI/kg/duas vezes por semana, em ratos macho imaturos desde as 3 às 13 semanas de idade (correspondendo a 2 a 16 anos de idade nos humanos), seguido de um período sem tratamento de 13

semanas. As doses foram 6-60 vezes superiores à dose clínica semanal de 40 UI/kg. Foi detetado PEG por coloração imunohistoquímica no plexo coroide, pituitária, órgãos circunventriculares e neurónios motores cranianos. A administração de Refixia a ratos juvenis não resultou em quaisquer efeitos funcionais ou patológicos, com base na medição feita por testes neurocomportamentais/neurocognitivos, incluindo atividade motora, função sensorial, aprendizagem e memória, bem como crescimento, maturidade sexual e fertilidade.

Num estudo de toxicidade de dose repetida realizado em macacos, foram observados tremores corporais ligeiros e transitórios 3 horas após a administração da dose, que desapareceram dentro de 1 hora. Estes tremores corporais foram observados com doses de Refixia (3750 UI/kg) mais de 90 vezes superiores à dose recomendada para humanos (40 UI/kg). Não foi identificado nenhum mecanismo relacionado com os tremores. Não foram notificados tremores nos ensaios clínicos.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e de toxicidade de dose repetida realizados em ratos e macacos.

Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos e macacos, foi detetado polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa por coloração imunohistoquímica em células epiteliais do plexo coroide no cérebro. Este resultado não foi associado a lesões teciduais ou a sinais clínicos anormais.

Em estudos de distribuição e de eliminação realizados em ratinhos e em ratos, demonstrou-se que a fração de polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa de Refixia é largamente distribuída e eliminada dos órgãos e excretada via plasma na urina (42–56%) e nas fezes (28–50%). Com base em modelos de avaliação de dados que utilizaram semividas terminais (15–49 dias) observadas em estudos de distribuição tecidual em ratos, prevê-se que a fração de polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa atingirá níveis de estado estacionário em todos os tecidos humanos em 1–4,5 anos de tratamento.

Os rácios de exposição ao PEG no plexo coroide, medidos em animais no nível em que não foram observados efeitos adversos (NOAEL) *versus* a exposição clínica prevista ao PEG, variaram entre 5 vezes no estudo de neurotoxicidade em ratos juvenis e 6 vezes no estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas em ratos adultos.

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogénico de Refixia, ou estudos para determinar os efeitos de Refixia na genotoxicidade, fertilidade, desenvolvimento ou reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Cloreto de sódio
Histidina
Sacarose (E 473)
Polissorbato 80 (E 433)
Manitol (E 421)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E 524)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507)

Solvente

Histidina
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E 524)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou reconstituído com soluções para perfusão diferentes do solvente com histidina fornecido.

6.3 Prazo de validade

Antes da primeira abertura

30 meses. Durante o prazo de validade, Refixia pode ser conservado a uma temperatura de até 30 °C por um único período de tempo que não exceda 1 ano. Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento não deve ser repostado no frigorífico. O início do período de conservação à temperatura ambiente deve ser registado na embalagem exterior do medicamento.

Após a reconstituição

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de 24 horas durante a utilização, quando conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C), e de 4 horas, quando conservado a temperatura ambiente (≤ 30 °C) protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade dos utilizadores e, normalmente, não se recomenda que se exceda as 4 horas de conservação à temperatura ambiente (≤ 30 °C) ou as 24 horas no frigorífico (2 °C – 8 °C), a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas. Conservar o medicamento reconstituído no frasco para injetáveis.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Para a conservação à temperatura ambiente e condições de conservação do medicamento após a reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

- 1 frasco para injetáveis em vidro (tipo I) com o pó e uma rolha de borracha em clorobutilo
- 1 adaptador esterilizado para o frasco para injetáveis, para a reconstituição
- 1 seringa pré-cheia com 4 ml de solvente histidina, com um dispositivo de segurança (polipropileno), um êmbolo de borracha (bromobutilo) e uma cápsula com uma rolha (bromobutilo)
- 1 haste do êmbolo (polipropileno)

Embalagem com 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Refixia destina-se a ser administrado por via intravenosa após a reconstituição do pó com o solvente fornecido na seringa. Após a reconstituição, a solução tem um aspeto límpido e incolor a ligeiramente amarelo, livre de partículas visíveis. O medicamento reconstituído deve ser observado antes de ser administrado, para deteção de partículas e descoloração. Não utilizar soluções com um aspeto opalescente ou com depósitos. Conservar o medicamento reconstituído no frasco para injetáveis.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, consultar o folheto informativo.

A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do doente, até uma velocidade máxima de injeção de 4 ml/min.

Também será necessário um sistema de perfusão (tubos e agulha *butterfly*), compressas com álcool esterilizadas, compressas de gaze e pensos. Estes dispositivos não estão incluídos na embalagem de Refixia.

Utilizar sempre uma técnica assética.

Eliminação

Após a injeção, eliminar de forma segura a seringa com o sistema de perfusão e o frasco para injetáveis com o adaptador para o frasco para injetáveis.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 2 de junho de 2017
Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): De forma a investigar os potenciais efeitos da acumulação de PEG no plexo coroide do cérebro e noutros tecidos/órgãos, o TAIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de segurança pós-autorização não intervencional, derivado de um registo de doentes com Hemofilia, de acordo com um protocolo aprovado.	Submissão dos resultados do estudo: Q2-2028

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refixia 500 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog beta pegol
(fator IX da coagulação recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Pó: 500 UI nonacog beta pegol (aprox. 125 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: histidina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo e 1 adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa, após reconstituição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um único período, até ao máximo de 1 ano. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: _____

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1193/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Refixia 500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Refixia 500 UI pó para solução injetável

nonacog beta pegol

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refixia 1000 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog beta pegol
(fator IX da coagulação recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Pó: 1000 UI nonacog beta pegol (aprox. 250 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: histidina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo e 1 adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa, após reconstituição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um único período, até ao máximo de 1 ano. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: _____

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1193/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Refixia 1000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Refixia 1000 UI pó para solução injetável

nonacog beta pegol

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refixia 2000 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog beta pegol
(fator IX da coagulação recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Pó: 2000 UI nonacog beta pegol (aprox. 500 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: histidina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo e 1 adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa, após reconstituição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um único período, até ao máximo de 1 ano. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: _____

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1193/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Refixia 2000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Refixia 2000 UI pó para solução injetável

nonacog beta pegol

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Refixia 3000 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog beta pegol
(fator IX da coagulação recombinante)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Pó: 3000 UI nonacog beta pegol (aprox. 750 UI/ml após reconstituição),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

Solvente: histidina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

A embalagem contém: 1 frasco para injetáveis com o pó, 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, 1 haste do êmbolo e 1 adaptador para o frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa, após reconstituição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um único período, até ao máximo de 1 ano. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: _____

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1193/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Refixia 3000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Refixia 3000 UI pó para solução injetável

nonacog beta pegol

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Refixia

Solução de histidina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Refixia 500 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Refixia 3000 UI pó e solvente para solução injetável
nonacog beta pegol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Refixia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Refixia
3. Como utilizar Refixia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Refixia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Refixia e para que é utilizado

O que é Refixia

Refixia contém a substância ativa nonacog beta pegol. É uma versão de ação prolongada do fator IX. O fator IX é uma proteína que se encontra naturalmente no sangue e que ajuda a parar a hemorragia.

Para que é utilizado Refixia

Refixia é utilizado para tratar e prevenir hemorragias em doentes de todos os grupos etários com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX).

Nos doentes com hemofilia B, o fator IX está em falta ou não atua adequadamente. Refixia substitui este fator IX defeituoso ou em falta e ajuda o sangue a formar coágulos no local da hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Refixia

Não utilize Refixia

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a proteínas de hamster.

Se não tem a certeza se algum dos pontos acima se aplica ao seu caso, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Rastreabilidade

É importante manter um registo do número do lote do seu Refixia. Assim, sempre que receber uma nova embalagem de Refixia, anote a data e o número do lote (que está na embalagem após Lote) e mantenha esta informação num local seguro.

Reações alérgicas e desenvolvimento de inibidores

Existe um risco raro de poder ter uma reação alérgica súbita e grave (por exemplo, uma reação anafilática) a Refixia. Pare a injeção e contacte o seu médico ou uma unidade de emergência imediatamente se tiver sinais de uma reação alérgica, tais como erupção na pele, erupção na pele com comichão, pápulas, comichão em áreas grandes da pele, vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, cara ou mãos, dificuldade em engolir ou respirar, falta de ar, pieira, aperto no peito, pele pálida e fria, batimento rápido do coração e/ou tonturas.

O seu médico poderá ter de tratá-lo prontamente quanto a estas reações. O seu médico poderá também solicitar uma análise ao sangue para verificar se desenvolveu inibidores do fator IX (anticorpos neutralizantes) contra o seu medicamento, uma vez que os inibidores podem desenvolver-se juntamente com reações alérgicas. Se tiver este tipo de inibidores, pode apresentar um risco mais elevado de reações alérgicas súbitas e graves (por exemplo, uma reação anafilática) durante um futuro tratamento com fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com o fator IX, o seu tratamento inicial com Refixia deve ser feito numa clínica médica ou na presença de profissionais de saúde, onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas, caso seja necessário.

Fale imediatamente com o seu médico se a sua hemorragia não parar como era de esperar ou se tiver de aumentar significativamente a quantidade de Refixia que precisa para parar uma hemorragia. O seu médico fará uma análise ao sangue para verificar se desenvolveu inibidores (anticorpos neutralizantes) contra Refixia. O risco de desenvolver inibidores é maior em pessoas que não tenham sido tratadas anteriormente com medicamentos com fator IX, tipicamente em crianças pequenas.

Coágulos sanguíneos

Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar ao seu caso, dado existir um risco acrescido de coágulos sanguíneos durante o tratamento com Refixia:

- foi submetido a uma intervenção cirúrgica recentemente
- sofre de outra doença grave, como por exemplo, doença do fígado, doença do coração ou cancro
- tem fatores de risco para doenças do coração, como por exemplo, tensão alta, obesidade ou tabagismo.

Problemas nos rins (síndrome nefrótica)

Existe um risco raro de desenvolver um problema específico nos rins chamado “síndrome nefrótica” após doses elevadas de fator IX em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e antecedentes de reações alérgicas.

Problemas relacionados com o cateter

Se tem um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), pode desenvolver infeções ou coágulos sanguíneos no local do cateter.

Outros medicamentos e Refixia

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar Refixia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Refixia não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Refixia contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Em caso de tratamento com múltiplos frascos para injetáveis, o teor total de sódio deve ser tido em consideração.

3. Como utilizar Refixia

O tratamento com Refixia será iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia B. Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre como utilizar Refixia.

O seu médico irá calcular a dose certa para si. A dose irá depender do seu peso e da razão pela qual o medicamento está a ser utilizado.

Prevenção de hemorragias

A dose habitual de Refixia é 40 Unidades Internacionais (UI) por kg de peso corporal. Esta dose é administrada sob a forma de uma injeção uma vez por semana. Com base nas suas necessidades, o seu médico poderá decidir alterar a dose ou mudar a frequência com que devem ser administradas as injeções.

Tratamento de hemorragias

A dose habitual de Refixia é 40 Unidades Internacionais (UI) por kg de peso corporal. Dependendo do local e da gravidade da hemorragia, poderá necessitar de uma dose superior (80 UI por kg) ou de injeções adicionais. Fale com o seu médico sobre a dose e o número de injeções de que necessita.

Utilização em crianças e adolescentes

Refixia pode ser utilizado em crianças e adolescentes de todas as idades. A dose para crianças e adolescentes é também calculada de acordo com o peso corporal e é igual à dose para adultos.

Como é administrado Refixia

Refixia está disponível sob a forma de pó e solvente, os quais são transformados numa solução (reconstituição) e administrados por injeção numa veia. Para mais informações, ver “Instruções sobre como utilizar Refixia”.

Se utilizar mais Refixia do que deveria

Se utilizar mais Refixia do que deveria, contacte o seu médico.

Se tiver de aumentar significativamente a quantidade de Refixia que precisa para parar uma hemorragia, fale imediatamente com o seu médico. Para mais informações, ver secção 2 “Reações alérgicas e desenvolvimento de inibidores”.

Caso se tenha esquecido de utilizar Refixia

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, injete a dose em falta assim que se lembrar. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de injetar. Em caso de dúvidas, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Refixia

Se parar de utilizar Refixia pode já não estar protegido contra hemorragias ou a hemorragia que tem pode não parar. Não pare de utilizar Refixia sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

É possível que ocorram reações alérgicas com este medicamento.

Se ocorrerem reações alérgicas súbitas e graves (por exemplo, reações anafiláticas), a injeção deve ser interrompida imediatamente. Tem de contactar o seu médico ou uma unidade de emergência imediatamente se tiver sinais precoces de uma reação alérgica grave (reação anafilática), tais como:

- dificuldade em engolir ou respirar
- falta de ar ou pieira
- aperto no peito
- vermelhidão e/ou inchaço dos lábios, língua, cara ou mãos
- erupção na pele, erupção na pele com comichão, pápulas ou comichão
- pele pálida e fria, batimentos rápidos do coração e/ou tonturas (tensão arterial baixa).

Em crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator IX, pode haver formação frequente (até 1 em 10 doentes) de inibidores (ver secção 2). Se isto acontecer, o medicamento pode deixar de funcionar adequadamente e a sua criança pode sofrer de hemorragias persistentes. Se esta situação acontecer, deve contactar o seu médico imediatamente.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com Refixia:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações alérgicas (hipersensibilidade). Podem agravar-se e colocar a vida em perigo (reações anafiláticas)
- comichão (prurido)
- reações na pele no local da injeção
- sensação de má disposição (náuseas)
- sensação de cansaço
- erupção na pele
- crianças não previamente tratadas com medicamentos com fator IX: anticorpos neutralizantes (inibidores), reações anafiláticas.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- palpitações no coração
- vermelhidão e sensação de calor na pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Refixia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Refixia após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos rótulos do frasco para injetáveis e da seringa pré-cheia, após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Refixia pode ser retirado do frigorífico durante um período máximo de 1 ano e conservado à temperatura ambiente (até 30 °C). Registe na embalagem exterior a data em que Refixia foi retirado do frigorífico e colocado à temperatura ambiente. Este novo prazo de validade nunca deve ser posterior à data mencionada inicialmente na embalagem exterior. Se o medicamento não tiver sido utilizado antes do novo prazo de validade, deverá ser descartado. Após a conservação à temperatura ambiente, não volte a colocar o medicamento no frigorífico.

Utilize o medicamento imediatamente após preparar a solução (reconstituição). Se não puder ser utilizado imediatamente, utilize dentro de 24 horas, se conservado no frigorífico a 2 °C–8 °C, ou dentro de 4 horas, se conservado fora do frigorífico a uma temperatura máxima de 30 °C.

O pó no frasco para injetáveis tem um aspeto branco a esbranquiçado. Não utilize o pó se tiver uma cor diferente.

A solução reconstituída deverá ser transparente e incolor a ligeiramente amarela. Não utilize a solução reconstituída se verificar quaisquer partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Refixia

- A substância ativa é o nonacog beta pegol (fator IX da coagulação humana (rADN) peguilado). Cada frasco para injetáveis de Refixia contém nominalmente 500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3000 UI de nonacog beta pegol, correspondendo a, aproximadamente, 125 UI/ml, 250 UI/ml, 500 UI/ml ou 750 UI/ml, respetivamente, após a reconstituição com o solvente com histidina.
- Os outros componentes no pó são cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico. Ver secção 2 “Refixia contém sódio”.
- Os componentes no solvente esterilizado são histidina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Refixia e conteúdo da embalagem

- Refixia está disponível sob a forma de pó e solvente para solução injetável (500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3000 UI de pó num frasco para injetáveis e 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo com um adaptador para o frasco para injetáveis – embalagem com 1 unidade).
- O pó tem uma cor branca a esbranquiçada e o solvente é transparente e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções sobre como utilizar Refixia

Leia atentamente estas instruções antes de utilizar Refixia.

Refixia é fornecido sob a forma de um pó. Antes da injeção tem de ser preparada uma solução (reconstituição) com o solvente fornecido na seringa. O solvente é uma solução de histidina. A solução reconstituída deve ser injetada numa veia (injeção intravenosa (IV)). O material contido nesta embalagem foi concebido para reconstituir e injetar Refixia.

Também irá precisar de um *kit* de perfusão (tubos e agulha *butterfly*), compressas com álcool esterilizadas, compressas de gaze e pensos. Estes materiais não estão incluídos na embalagem de Refixia.

Não utilize o material sem o seu médico ou enfermeiro lhe ter dado a formação adequada.

Lave sempre as mãos e assegure-se de que a área à sua volta está limpa.

Quando prepara e injeta o medicamento diretamente nas veias, é importante **utilizar uma técnica limpa e livre de bactérias (assética)**. Uma técnica incorreta pode introduzir bactérias que podem infetar o sangue.

Não abra o material até estar preparado para o utilizar.

Não utilize o material caso tenha caído ou esteja danificado. Neste caso, utilize uma embalagem nova.

Não utilize o material após o prazo de validade. Neste caso, utilize uma embalagem nova. O prazo de validade está impresso na embalagem exterior, no frasco para injetáveis, no adaptador para o frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia.

Não utilize o material se suspeitar que está contaminado. Neste caso, utilize uma embalagem nova.

Não deite fora qualquer um dos componentes até ter terminado a injeção da solução reconstituída.

O material destina-se a uma única utilização.

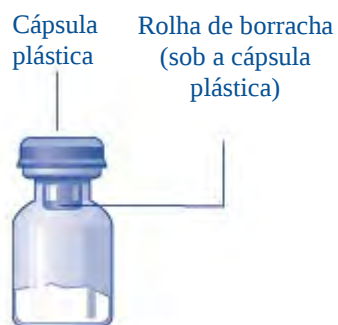
Conteúdo

A embalagem contém:

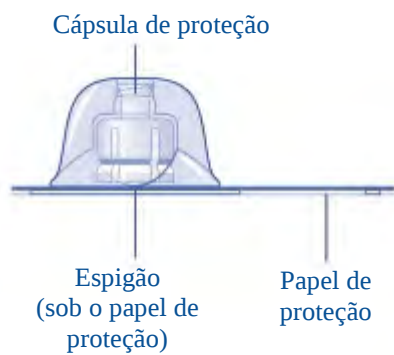
- 1 frasco para injetáveis com o pó de Refixia
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis
- 1 seringa pré-cheia com o solvente
- 1 haste do êmbolo (colocada sob a seringa)

Diagrama

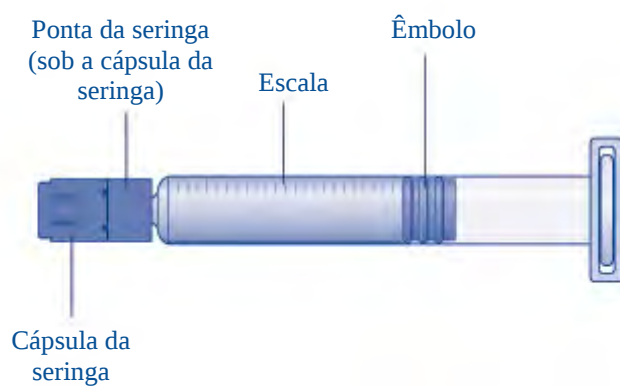
Frasco para injetáveis com o pó de Refixia



Adaptador para o frasco para injetáveis



Seringa pré-cheia com o solvente

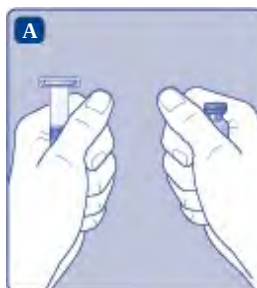


Haste do êmbolo



1. Prepare o frasco para injetáveis e a seringa

- **Retire o número de embalagens de Refixia de que necessita.**
- **Verifique o prazo de validade.**
- **Verifique o nome, dosagem e cor** da embalagem para se certificar de que contém o medicamento certo.
- **Lave as mãos** e seque-as adequadamente, utilizando uma toalha limpa ou deixando-as secar ao ar.
- Retire da embalagem o frasco para injetáveis, o adaptador para o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia.
Mantenha a haste do êmbolo dentro da embalagem sem lhe tocar.
- **Deixe que o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia atinjam a temperatura ambiente.** Isso pode ser feito mantendo o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia nas mãos até os sentir à mesma temperatura das suas mãos.
- **Não utilize qualquer outro meio para aquecer** o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia.



- **Retire a cápsula plástica** do frasco para injetáveis. **Se a cápsula plástica estiver solta ou em falta, não utilize o frasco para injetáveis.**
- **Limpe a rolha de borracha com uma compressa esterilizada com álcool** e deixe secar ao ar durante alguns segundos antes de utilizar, para garantir que fica o mais livre de bactérias possível.



• Não toque na rolha de borracha com os dedos, pois pode transferir bactérias.	
2. Insira o adaptador para o frasco para injetáveis • Retire o papel de proteção do adaptador para o frasco para injetáveis. Se o papel de proteção não estiver completamente selado ou se estiver rasgado, não utilize o adaptador para o frasco para injetáveis. Não retire o adaptador para o frasco para injetáveis da cápsula de proteção com os seus dedos. Se tocar no espigão do adaptador para o frasco para injetáveis, podem ser transferidas bactérias dos seus dedos.	
• Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana e sólida. • Vire a cápsula de proteção para baixo, e insira o adaptador no frasco para injetáveis. Depois de colocado, não retire o adaptador do frasco para injetáveis.	
• Aperte ligeiramente a cápsula de proteção com o polegar e com o dedo indicador, conforme demonstrado. Retire a cápsula de proteção do adaptador para o frasco para injetáveis. Não levante o adaptador para o frasco para injetáveis quando retirar a cápsula de proteção.	
3. Coloque a haste do êmbolo na seringa • Pegue na haste do êmbolo pela extremidade mais larga e retire-a da embalagem exterior. Não toque nos lados ou na rosca da haste do êmbolo. Se tocar nos lados ou na rosca da haste do êmbolo, podem ser transferidas bactérias dos seus dedos. • Ligue imediatamente a haste do êmbolo à seringa, enroscando-a, no sentido dos ponteiros do relógio, ao êmbolo que se	

encontra dentro da seringa pré-cheia, até sentir resistência.	
• Retire a cápsula da seringa pré-cheia dobrando-a para baixo até partir pela parte perfurada. • Não toque na ponta da seringa que se encontra sob a cápsula. Se tocar na ponta da seringa, podem ser transferidas bactérias dos seus dedos. Se a cápsula da seringa estiver solta ou em falta, não utilize a seringa pré-cheia.	
• Enrosque firmemente a seringa pré-cheia no adaptador para o frasco para injetáveis até sentir resistência.	
4. Reconstitua o pó com o solvente • Segure a seringa pré-cheia ligeiramente inclinada, com o frasco para injetáveis para baixo. • Pressione a haste do êmbolo para injetar todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis.	
• Mantenha a haste do êmbolo pressionada e rode lentamente o frasco para injetáveis até todo o pó estar dissolvido. Não agite o frasco, dado que a agitação provocará espuma. • Verifique a solução reconstituída. Deve ser transparente e incolor a ligeiramente amarela e não devem ser visíveis quaisquer partículas. Se verificar partículas ou descoloração, não utilize a solução. Neste caso, utilize uma embalagem nova.	
Recomenda-se que Refixia seja utilizado imediatamente após a reconstituição. Se o medicamento não for utilizado de imediato, pode já não estar esterilizado, podendo causar infeções. Se não puder utilizar a solução reconstituída de Refixia imediatamente, a mesma deverá ser utilizada no prazo de 4 horas, quando conservada a temperatura ambiente (até 30 °C), e no prazo de	

24 horas, quando conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C). Conserve o medicamento reconstituído dentro do frasco para injetáveis.

Não congele a solução reconstituída de Refixia nem a conserve em seringas.

Mantenha a solução reconstituída de Refixia ao abrigo da luz direta.

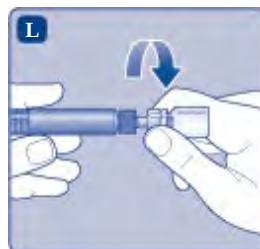


Se a sua dose requer mais do que um frasco para injetáveis, repita os passos **A** a **J** com frascos para injetáveis, adaptadores para os frascos para injetáveis e seringas pré-cheias adicionais, até ter atingido a sua dose.

- **Mantenha a haste do êmbolo completamente pressionada.**
 - **Pegue na seringa** com o frasco para injetáveis virado para cima.
 - **Pare de pressionar a haste do êmbolo e deixe-a recuar** por si própria à medida que a solução reconstituída enche a seringa.
 - **Puxe a haste do êmbolo ligeiramente para baixo**, para introduzir a solução reconstituída na seringa.
 - **Caso só necessite de parte do frasco completo, utilize a escala na seringa para ver a quantidade de solução reconstituída que retira, de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro.**
- Se, em algum momento, houver ar dentro da seringa, injete o ar para dentro do frasco para injetáveis.
- Enquanto mantém o frasco para injetáveis virado para cima, **dê pequenos toques na seringa** para deixar que eventuais bolhas de ar subam para o topo.
 - **Pressione lentamente a haste do êmbolo** até desaparecerem todas as bolhas de ar.



- **Desenrosque o adaptador** com o frasco para injetáveis.
- **Não toque na ponta da seringa.** Se tocar na ponta da seringa, podem ser transferidas bactérias dos seus dedos.



5. Injete a solução reconstituída

Refixia está agora pronto para ser injetado na sua veia.

- Injete a solução reconstituída de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro.
- Injete lentamente durante 1 a 3 minutos.
- Não misture Refixia com quaisquer outras perfusões intravenosas ou outros medicamentos.

Injeção de Refixia via sistemas de conexão sem agulha para cateteres intravenosos (IV)

Atenção: A seringa pré-cheia é de vidro e foi concebida para ser compatível com conetores padronizados *luer-lock*. Alguns sistemas de conexão sem agulha com um espigão interno são incompatíveis com a seringa pré-cheia. Esta incompatibilidade pode impedir a administração do medicamento e/ou danificar o sistema de conexão sem agulha.

Injeção da solução através de um sistema de acesso venoso central, tal como um cateter venoso central ou um cateter de acesso venoso central implantado subcutaneamente:

- Utilize uma técnica limpa e livre de bactérias (assética). Siga as instruções para a utilização adequada do seu conector e do sistema de acesso venoso central, consultando o seu médico ou enfermeiro.
- A injeção num sistema de acesso venoso central poderá requerer a utilização de uma seringa de plástico esterilizada de 10 ml para retirar a solução reconstituída. Isto deve ser feito logo após o passo J.
- Se a linha de acesso venoso central precisar de ser lavada antes ou depois da injeção de Refixia, utilize uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml.

Eliminação

- **Após a injeção, descarte de forma segura** toda a solução de Refixia não utilizada, a seringa com o *kit* de perfusão, o frasco para injetáveis com o adaptador para o frasco para injetáveis e outros resíduos de acordo com as instruções do seu farmacêutico.

Não os deite fora com o lixo doméstico.



Não desmonte o material antes de o deitar fora.

Não volte a utilizar o material.