**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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



**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih nominalment 500 IU ta’ nonacog beta pegol\*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta’ Refixia jkun fih madwar 125 IU ta’ nonacog beta pegol.

Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih nominalment 1000 IU ta’ nonacog beta pegol\*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta’ Refixia jkun fih madwar 250 IU ta’ nonacog beta pegol.

Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih nominalment 2000 IU ta’ nonacog beta pegol\*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta’ Refixia jkun fih madwar 500 IU ta’ nonacog beta pegol.

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

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

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

Eċċipjent b’effett magħruf

Anqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull kunjett.

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

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

Is-solvent hu ċar u bla kulur.

pH: 6.4.

Osmolalità: 272 mOsmol/kg.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

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

Pazjenti li ma kinux ikkurati qabel

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

Monitoraġġ tal-kura

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

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

Pożoloġija

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

*Profilassi ta’ rutina*

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

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

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

*Kura skont il-bżonn*

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

**Tabella 1 Kura ta’ episodji ta’ fsada b’Refixia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grad ta’ emorraġija** | **Doża rakkomandata f’IU/kg ta’ Refixia** | **Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti tad-doża** |
| Emartrożi bikrija, fsada mill-muskoli jew fsada mill-ħalq.  Emartrożi aktar estensiva, fsada mill-muskoli jew ematoma. | 40 | Doża waħda hi rakkomandata. |
| Emorraġiji severi jew ta’ periklu għall-ħajja. | 80 | Jistgħu jingħataw dożi addizzjonali ta’ 40 IU/kg. |

*Kirurġija*

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

**Tabella 2 Kura f’każ ta’ kirurġija b’Refixia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tip ta’ proċedura kirurġika** | **Doża rakkomandata f’IU/kg ta’ Refixia** | **Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti tad-doża** |
| Kirurġija minuri inkluż qlugħ ta’ snien. | 40 | Jistgħu jingħataw dożi addizzjonali jekk ikun meħtieġ. |
| Kirurġija maġġuri. | 80 | Doża qabel l-operazzjoni. |
| 40 | Ikkunsidra żewġ dożi ripetuti ta’ 40 IU/kg (f’intervalli ta’ 1-3 ijiem) fl-ewwel ġimgħa wara l-kirurġija.  Minħabba l-half-life twila ta’ Refixia, il-frekwenza tal-għoti tad-dożi fil-perjodu wara l-kirurġija jista’ jiġi estiż għal darba fil-ġimgħa wara l-ewwel ġimgħa, sakemm tieqaf il-fsada u jinkiseb il-fejqan. |

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

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

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

F’każ li tittieħed mill-pazjent innfisu jew tingħata mill-persuna li tieħu ħsieb il-pazjent, hu meħtieġ taħriġ xieraq.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Reazzjoni allerġika magħrufa għall-proteina tal-ħamster.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Sensittività eċċessiva

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

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

Inibituri

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

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

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

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

Tromboemboliżmu

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

Avveniment kardjovaskulari

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

Kumplikazzjonijiet marbuta mal-kateter

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Kontenut ta’ sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull kunjett, jiġifieri huwa essenzjalment “ħieles mis-sodium”.

Reġistrazzjoni tal-użu

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

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma kienu rrappurtati l-ebda interazzjonijiet bejn il-prodotti tal-fattur IX uman ta’ koagulazzjoni (rDNA) u prodotti mediċinali oħra.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Refixia m’għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva jew allerġiċi (li jistgħu jinkludu anġjoedima, ħruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tkexkix ta’ bard, fwawar, urtikarja mifruxa, uġigħ ta’ ras, ħorriqija, pressjoni baxxa, letarġija, nawsja, nuqqas ta’ kwiet, takikardija, tagħfis fis-sider, tingiż, rimettar, tħarħir) ġew osservati b’mod rari bi prodotti tal-fattur IX rikombinanti u jistgħu f’xi każijiet jiżviluppaw f’anafilassi qawwija (inkluż xokk). F’xi każijiet, dawn ir-reazzjonijiet żviluppaw f’anafilassi severa, u seħħew b’assoċjazzjoni mill-qrib maż-żmien tal-iżvilupp ta’ inibituri ta’ fattur IX (ara wkoll sezzjoni 4.4). Ġie rappurtat sindromu nefrotiku wara prova ta’ induzzjoni ta’ tolleranza immuni f’pazjenti b’emofilja B b’inibituri ta’ fattur IX u storja ta’ reazzjoni allerġika.

B’mod rari ħafna, kien osservat żvilupp ta’ antikorpi għall-proteina tal-ħamster b’reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva marbuta miegħu.

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

Hemm riskju potenzjali ta’ episodji tromboemboliċi wara l-għoti ta’ prodotti li fihom fattur IX, b’riskju ogħla għal preparazzjonijiet b’purità baxxa. L-użu ta’ prodotti li fihom fattur IX b’purità baxxa ġie assoċjat ma’ episodji ta’ infart mijokardijaku, koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, trombożi venuża u emboliżmu pulmonari. L-użu ta’ prodotti li fihom fattur IX b’purità għolja bħal Refixia, rari jkun assoċjat ma’ reazzjonijiet avversi bħal dawn.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi miġbura f’tabella

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

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

F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b’dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

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

**Tabella 3 Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi fil-provi kliniċi**

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

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

\*\*Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu wġigħ fis-sit tal-injezzjoni, uġigħ fis-sit tal-infużjoni, nefħa fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Dożi eċċessivi sa 169 IU/kg ġew irrappurtati fi provi kliniċi. Ma ġew irrappurtati l-ebda sintomi assoċjati ma’ dożi eċċessivi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

Effikaċja klinika

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

*Profilassi*

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

*Prova pivitali*

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

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

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

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

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

*Kura skont il-bżonn*

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

Effikaċja emostatika globali

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

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

Kirurġija

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

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Refixia għandu *half-life* imtawla meta mqabbel ma’ fattur IX mhux immodifikat. L-istudji farmakokinetiċi kollha b’Refixia saru f’pazjenti b’emofilja B li kienu ħadu kura qabel (fattur IX ≤2%). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma saret bl-użu tal-assaġġ ta’ tagħqid tad-demm fi stadju wieħed.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru PK** | **13-17-il sena** **N=3** | **≥18-il sena**  **N=6** |
| *Half-life* (t1/2) (sigħat) | 103 (14) | 115 (10) |
| Irkupru Inkrementali (IR, Incremental Recovery) (IU/ml kull IU/kg) | 0.018 (28) | 0.019 (20) |
| Erja taħt il-kurva (AUC, Area under the curve)0-168h (IU\*sigħat/ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Tneħħija (CL, Clearance) (ml/siegħa/kg) | 0.4 (17) | 0.4 (11) |
| Ħin medju ta’ residenza (MRT, Mean residence time) (sigħat) | 144 (15) | 158 (10) |
| Volum ta’ distribuzzjoni (Vss, Volume of distribution) (ml/kg) | 61 (31) | 66 (12) |
| Attività ta’ Fattur IX 168 siegħa wara d-dożaġġ (IU/ml) | 0.29 (19) | 0.32 (17) |

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

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

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

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

| **Parametru PK** | **0-6 snin**  **N=12** | **7-12-il sena**  **N=13** | **13-17-il sena N=3** | **≥18-il sena N=6** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Half-life* (t1/2) (sigħat) | 70 (16) | 76 (26) | 89 (24) | 83 (23) |
| Irkupru Inkrementali (IR) (IU/ml kull IU/kg) | 0.015 (7) | 0.016 (16) | 0.020 (15) | 0.023 (11) |
| Erja taħt il-kurva (AUC)inf (IU\*sigħat/ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Tneħħija (CL) (ml/siegħa/kg) | 0.8 (13) | 0.6 (22) | 0.5 (30) | 0.4 (15) |
| Ħin medju ta’ residenza (MRT) (sigħat) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Volum ta’ distribuzzjoni (Vss) (ml/kg) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |
| Attività ta’ fattur IX 168 siegħa wara l-għoti tad-doża (IU/ml) | 0.08 (16) | 0.11 (19) | 0.15 (60) | 0.17 (31) |

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0-6 snin** **N=12** | **7 snin-12-il sena** **N=13** | **13‑17-il sena** **N=9** | **18‑il sena-65 sena**  **N=20** |
| Stima tal-medja tal-livelli minimi ta’ fattur IX IU/ml (95% CI) | 0.15 (0.13;0.18) | 0.19 (0.16;0.22) | 0.24 (0.20;0.28) | 0.29 (0.26;0.33) |

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

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

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

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

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Trab

Sodium chloride

Histidine

Sucrose

Polysorbate 80

Mannitol

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

Solvent

Histidine

Ilma għall-injezzjonijiet

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Mhux miftuħ:

Sentejn. Waqt il-perjodu qabel jiskadi, Refixia jista’ jinħażen f’temperatura sa 30°C għal perjodu wieħed li ma jaqbiżx 6 xhur. Ladarba l-prodott jinħareġ mill-friġġ il-prodott m’għandux jerġa’ jiddaħħal fil-friġġ. Fuq il-kartuna tal-prodott jekk jogħġbok niżżel meta dan beda jinħażen f’temperatura tal-kamra.

Wara r-rikostituzzjoni:

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet li kienet għal 24 siegħa meta nħażen fil-friġġ (2°C – 8°C), u 4 sigħat meta nħażen f’temperatura tal-kamra (≤30°C).

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

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

Kull pakkett fih:

– kunjett wieħed tal-ħġieġ (tip I) bi trab u tapp tal-gomma chlorobutyl

– adapter wieħed sterili għall-kunjett għar-rikostituzzjoni

– siringa waħda mimlija għal-lest b’4 ml ta’ solvent ta’ histidine b’ilqugħ fuq wara (polypropylene), planġer tal-gomma (bromobutyl) u tarf li jingħalaq b’tapp (bromobutyl)

– lasta tal-planġer waħda (polypropylene).

Daqs tal-pakkett ta’ 1.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

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

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

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

Se jkollok bżonn ukoll sett tal-infużjoni (pajp irqiq u labra *butterfly*), mselħiet sterili bl-alkoħol, gareż u stikk. Dan l-apparat mhuwiex inkluż fil-pakkett ta’ Refixia.

Dejjem uża teknika asettika.

Rimi

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

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1193/001

EU/1/17/1193/002

EU/1/17/1193/003

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

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

1. **MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA/I U> MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
4. **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**
5. **MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Novo Nordisk A/S

Brennum Park 25K

DK-3400 Hillerød

Id-Danimarka

Novo Nordisk A/S

Hagedornsvej 1

DK-2820 Gentofte

Id-Danimarka

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

Novo Nordisk A/S

Novo Alle

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

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

1. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
* **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta’ wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta’ hawn taħt:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**Kartuna**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

(fattur IX rikombinanti ta’ koagulazzjoni)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Trab:

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

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wieħed ta’ trab, 4 ml ta’ solvent f’siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planġer u adapter tal-kunjett

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża

Jista’ jinħażen f’temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wieħed ta’ mhux aktar minn 6 xhur. M’għandux jerġa’ jiddaħħal fil-friġġ wara li jkun inħażen f’temperatura tal-kamra

Data meta tneħħa mill-friġġ: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1193/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Refixia 500 IU

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Refixia 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

500 IU

**6. OĦRAJN**

Novo Nordisk A/S

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**Kartuna**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

(fattur IX rikombinanti ta’ koagulazzjoni)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Trab:

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

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wieħed ta’ trab, 4 ml ta’ solvent f’siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planġer u adapter tal-kunjett

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża

Jista’ jinħażen f’temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wieħed ta’ mhux aktar minn 6 xhur. M’għandux jerġa jiddaħħal fil-friġġ wara li jkun inħażen f’temperatura tal-kamra

Data meta tneħħa mill-friġġ: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1193/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Refixia 1000 IU

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Refixia 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

1000 IU

**6. OĦRAJN**

Novo Nordisk A/S

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**Kartuna**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

(fattur IX rikombinanti ta’ koagulazzjoni)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Trab:

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

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-pakkett fih: kunjett wieħed ta’ trab, 4 ml ta’ solvent f’siringa mimlija għal-lest, lasta waħda tal-planġer u adapter wieħed tal-kunjett

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża

Jista’ jinħażen f’temperatura tal-kamra (sa 30°C) għal perjodu wieħed ta’ mhux aktar minn 6 xhur. M’għandux jerġa jiddaħħal fil-friġġ wara li jkun inħażen f’temperatura tal-kamra

Data meta tneħħa mill-friġġ: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID**

**FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1193/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Refixia 2000 IU

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Refixia 2000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

nonacog beta pegol

IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

2000 IU

**6. OĦRAJN**

Novo Nordisk A/S

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**Siringa mimlija għal-lest**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Solvent għal Refixia

Soluzzjoni ta’ histidine

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

4 ml

**6. OĦRAJN**

Novo Nordisk A/S

**B. FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Refixia 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni**

**Refixia 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni**

**Refixia 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni**

nonacog beta pegol

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



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

• Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

• Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.

• Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

• Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Refixia u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Refixia

3. Kif għandek tuża Refixia

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Refixia

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Refixia u għalxiex jintuża**

**X’inhu Refixia**

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

**Għalxiex jintuża Refixia**

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

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Refixia**

**Tużax Refixia:**

• jekk inti allerġiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

• jekk inti allerġiku għall-proteini tal-ħamster.

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Reazzjonijiet allerġiċi u l-iżvilupp ta’ inibituri**

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

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

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

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

**Emboli fid-demm**

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

• riċentement kellek intervent kirurġiku

• tbati minn mard serju ieħor, eż. mard tal-fwied, mard tal-qalb, jew kanċer

• għandek fatturi ta’ riskju għal mard tal-qalb, eż. pressjoni tad-demm għolja, obeżità, jew tpejjep.

**Disturb fil-kliewi (sindrom nefrotiku)**

Hemm riskju rari li jiżviluppa disturb speċifiku fil-kliewi msejjaħ “sindromu nefrotiku” wara dożi għolja ta’ fattur IX f’pazjenti b’emofilja B b’inibituri ta’ fattur IX u storja ta’ reazzjonijiet allerġiċi.

**Problemi marbuta mal-kateter**

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

**Mediċini oħra u Refixia**

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

**Tqala u treddigħ**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**Refixia fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull kunjett, jiġifieri hija essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

**3. Kif għandek tuża Refixia**

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

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

**Prevenzjoni għall-ħruġ tad-demm**

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

**Kura ta’ ħruġ tad-demm**

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

**Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

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

**Kif jingħata Refixia**

Refixia jingħata bħala injezzjoni ġo vina. Ara “Istruzzjonijiet dwar kif għandek tuża Refixia” għal aktar informazzjoni.

**Jekk tuża Refixia aktar milli suppost**

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

Jekk ikollok iżżid b’mod sinifikanti l-użu tiegħek ta’ Refixia biex twaqqaf episodju ta’ ħruġ tad-demm, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 2 “Reazzjonijiet allerġiċi u l-iżvilupp ta’ inibituri”.

**Jekk tinsa tuża Refixia**

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

**Jekk tieqaf tuża Refixia**

Jekk tieqaf tuża Refixia inti jista’ jkun li ma tibqax protett kontra l-ħruġ tad-demm jew id-demm li jkun ħiereġ jista’ ma jiqafx. Tiqafx tuża Refixia mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Reazzjonijiet allerġiċi huma possibbli b’din il-mediċina.

Jekk iseħħu reazzjonijiet allerġiċi f’daqqa waħda u qawwija (eż. reazzjonijiet anafilattiċi), l-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatament. Inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew dipartiment tal-emerġenza immedjatament jekk ikollok sinjali bikrija ta’ reazzjoni allerġika bħal:

• tbatija biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs

• qtugħ ta’ nifs jew tħarħir

• tagħfis fis-sider

• ħmura u/jew nefħa fix-xofftejn, fl-ilsien, fil-wiċċ jew fl-idejn

• raxx, ħorriqija, ġrieħi jew ħakk

• ġilda kiesħa u pallida, qalb tħabbat b’rata mgħaġġla, u/jew sturdament (pressjoni tad-demm baxxa).

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati b’Refixia:**

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

• ħakk (prurite)

• reazzjonijiet tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni

* tħossok ma tiflaħx (dardir)
* tħoss għeja kbira.

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

• reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva). Dawn jistgħu jsiru severi u jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja (reazzjonijiet anafilattiċi)

* palpitazzjonijiet tal-qalb
* fawra.

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

• antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta’ tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Refixia**

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

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

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

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

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

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

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Refixia**

• Is-sustanza attiva hi nonacog beta pegol (fattur IX ta’ koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA) pegilat). Kull kunjett ta’ Refixia b’mod nominali fih 500 IU, 1000 IU jew 2000 IU nonacog beta pegol, li jikkorrispondu għal madwar 125 IU/mL, 250 IU/mL jew 500 IU/mL rispettivament wara rikostituzzjoni bis-solvent ta’ histidine.

• Is-sustanzi l-oħra fit-trab huma sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide u hydrochloric acid.

• Is-sustanzi fis-solvent sterilizzat huma histidine, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide u hydrochloric acid.

**Kif jidher Refixia u l-kontenuti tal-pakkett**

• Refixia hu pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (500 IU, 1000 IU jew 2000 IU ta’ trab f’kunjett u 4 mL ta’ solvent f’siringa mimlija għal-lest, lasta tal-planġer b’adapter tal-kunjett – daqs tal-pakkett ta’ 1).

• It-trab hu minn abjad sa off-white u s-solvent hu ċar u bla kulur.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Id-Danimarka

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Istruzzjonijiet dwar kif għandek tuża Refixia**  Aqra dawn l-istruzzjonijiet b’attenzjoni qabel tuża Refixia.  Refixia huwa fornut bħala trab. Qabel l-injezzjoni huwa għandu jiġi rikostitwit bis-solvent fornut fis-siringa. Is-solvent huwa soluzzjoni ta’ histidine. Il-prodott rikostitwit għandu jiġi injettat ġol-vina tiegħek (injezzjoni ġol-vini (IV)). L-apparat f’dan il-pakkett qiegħed biex tirrikostitwixxi u tinjetta Refixia.  Inti se jkollok bżonn ukoll sett tal-infużjoni (pajp irqiq u labra *butterfly*), mselħiet sterili bl-alkoħol, biċċiet ħoxnin tal-garża u stikk. Dawn l-oġġetti mhumiex inklużi fil-pakkett ta’ Refixia.  **Tużax l-apparat mingħajr taħriġ kif suppost mingħand it-tabib jew l-infermier tiegħek.**  **Dejjem aħsel idejk u aċċerta ruħek li l-post madwarek ikun nadif.**  Meta inti tipprepara u tinjetta mediċina direttament ġol-vini, huwa importanti li **tuża teknika (asettika) nadifa u mingħajr mikrobi.** Teknika mhux korretta tista’ tintroduċi mikrobi li jistgħu jinfettaw id-demm.  **Tiftaħx l-apparat sakemm inti tkun lest biex tużah.**  **Tużax l-apparat jekk ikun waqa’, jew jekk ikollu xi ħsara.** Minflokuża pakkett ġdid.  **Tużax l-apparat jekk ikun skada.** Minflok uża pakkett ġdid. Id-data ta’ skadenza hija stampata fuq il-kartuna ta’ barra, fuq il-kunjett, fuq l-adapter tal-kunjett, u fuq is-siringa mimlija għal-lest.  **Tużax l-apparat jekk inti tissuspetta li huwa kkontaminat.** Minflok uża pakkett ġdid.  **Tarmi l-ebda oġġett mill-pakkett sakemm tkun injettajt is-soluzzjoni rrikostitwita.**  **L-apparat qiegħed biex jintuża darba biss.** | |
| **Kontenut**  Il-pakkett fih:  • kunjett wieħed bit-trab Refixia  • adapter wieħed tal-kunjett  • siringa waħda mimlija għal-lest bis-solvent  • lasta waħda tal-planġer (imqiegħda taħt is-siringa) | |
|  | |
| **1. Ipprepara l-kunjett u s-siringa**  • **Oħroġ in-numru ta’ pakketti Refixia li għandek bżonn.**  • **Iċċekkja d-data ta’ skadenza.**  • **Iċċekkja l-isem, il-qawwa u l-kulur** tal-pakkett, biex tkun ċert li fih il-prodott it-tajjeb.  • **Aħsel idejk** u xxutthom sewwa billi tuża xugaman nadif jew nixxifhom bl-arja.  • Oħroġ il-kunjett, l-adapter tal-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest minn ġol-kartuna. **Ħalli l-lasta tal-planġer bla ma tmissha fil-kartuna.**  • **Ġib il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest għat-temperatura tal-kamra.** Tista’ tagħmel dan billi żżommhom f’idejk sakemm tħosshom sħan daqs idejk.  • **Tuża l-ebda mod ieħor biex** **issaħħan** il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest. |  |
| • **Neħħi l-għatu tal-plastik** mill-kunjett**. Jekk l-għatu tal-plastik ikun qed jiċċaqlaq jew ikun nieqes, tużax il-kunjett.**  • **Imsaħ it-tapp tal-gomma b’imselħa sterili tal-alkoħol** u ħallih jinxef bl-arja għal ftit sekondi qabel ma tużah biex taċċerta ruħek li kemm jista’ jkun huwa mingħajr mikrobi.  • **Tmissx it-tapp tal-gomma b’subgħajk minħabba li dan jista’ iferrex il-mikrobi.** |  |
| **2. Waħħal l-adapter tal-kunjett**  • **Neħħi l-karta protettiva mill-adapter tal-kunjett.**  **Jekk il-karta protettiva mhijiex issiġillata kompletament jew jekk hija mqattgħa, tużax l-adapter tal-kunjett.**  **Tneħħix l-adapter tal-kunjett mill-għatu protettiv b’subgħajk.** Jekk tmiss il-ponta tal-adapter tal-kunjett, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subgħajk. |  |
| • **Poġġi l-kunjett fuq wiċċ ċatt u sod.**  • **Aqleb l-għatu protettiv,** u qabbad l-adapter tal-kunjett billi tfaqqgħu fuq il-kunjett.  **Ladarba jkun weħel, tneħħix l-adapter tal-kunjett minn mal-kunjett.** |  |
| • **Agħfas ftit l-għatu protettiv** bis-saba’ l-kbir u l-werrej kif qed jintwera.  **Neħħi l-għatu protettiv** mill-adapter tal-kunjett.  **Taqlax l-adapter tal-kunjett minn mal-kunjett** meta tkun qed tneħħi l-għatu protettiv. |  |
| **3. Waħħal il-lasta tal-planġer mas-siringa**  • Aqbad il-lasta tal-planġer mit-tarf il-wiesa’ u oħroġha mill-kartuna. **Tmissx il-ġnub jew il-kamin tal-lasta tal-planġer.** Jekk inti tmiss il-ġnub jew il-kamin, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subgħajk.  • Waħħal il-lasta tal-planġer **mill-ewwel** mas-siringa billi ddawwarha lejn il-lemin ġol-planġer li hemm ġos-siringa mimlija għal-lest sakemm tħossha tissikka. |  |
| • **Neħħi t-tapp tas-siringa** minn mas-siringa mimlija għal-lest billi tgħawwġu ’l isfel sakemm jitqaċċat mit-toqob.  • **Tmissx it-tarf tas-siringa li hemm taħt it-tapp tas-siringa.** Jekk inti tmiss it-tarf tas-siringa, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subgħajk.  **Jekk it-tapp tas-siringa jkun qed jiċċaqlaq jew nieqes, tużax is-siringa mimlija għal-lest.** |  |
| • **Invita sew is-siringa mimlija għal-lest** mal-adapter tal-kunjett sakemm tħossha tissikka. |  |
| **4. Irrikostitwixxi t-trab bis-solvent**  • **Żomm is-siringa mimlija għal-lest ftit immejla** bil-kunjett ippuntat ’l isfel.  • **Agħfas il-lasta tal-planġer** biex tinjetta s-solvent kollu fil-kunjett. |  |
| • **Żomm il-lasta tal-planġer magħfusa** ’**l isfel u dawwar** il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinħall kollu.  **Tħawwadx il-kunjett minħabba li dan itella’ r-ragħwa.**  • **Iċċekkja s-soluzzjoni rrikostitwita.** Hija għandha tkun ċara u bla kulur u m’għandu jidher ebda frak. **Jekk inti tinnota xi frak jew xi tibdil fil-kulur, tużahiex.** Minflok uża pakkett ġdid. |  |
| **Refixia huwa rrakkomandat biex jintuża immedjatament wara li jiġi rrikostitwit.** Dan minħabba li jekk jitħalla, il-mediċina tista’ ma tibqax sterili u tista’ tikkawża infezzjonijiet.  **Jekk ma tkunx tista’ tuża s-soluzzjoni rrikostitwita ta’ Refixia immedjatament,** hija għandha tintuża fi żmien 4 sigħat meta tinħażen f’temperatura tal-kamra (sa 30°C) u fi żmien 24 siegħa meta tinħażen fi friġġ (2°C – 8°C). Aħżen il-prodott irrikostitwit fil-kunjett.  **Tpoġġix soluzzjoni rrikostitwita ta’ Refixia fil-friża u taħżinhiex fis-siringi.**  **Tesponix is-soluzzjoni rrikostitwita ta’ Refixia għal dawl dirett.**  Jekk id-doża tiegħek teħtieġ aktar minn kunjett wieħed, irrepeti l-passi **A** sa **J** b’kunjetti, adapters tal-kunjett u siringi mimlijin għal-lest addizzjonali, sakemm ikollok id-doża meħtieġa. | |
| • **Żomm il-lasta tal-planġer magħfusa kompletament ’il ġewwa**.  • **Aqleb is-siringa** bil-kunjett ta’ taħt fuq.  • **Tkomplix tagħfas il-lasta tal-planġer u ħalliha tersaq lura** waħedha waqt li s-soluzzjoni rrikostitwita timla s-siringa.  • **Iġbed il-lasta tal-planġer kemxejn ’l isfel** biex tiġbed is-soluzzjoni rrikostitwita ġos-siringa.  • **F’każ li inti għandek bżonn biss parti mid-doża sħiħa, uża l-iskala fuq is-siringa biex tara kemm se tiġbed mis-soluzzjoni rrikostitwita, skont kif qalulek it-tabib jew l-infermier tiegħek.**  Jekk, fi kwalunke ħin, ikun hemm l-arja fis-siringa, injetta l-arja lura ġol-kunjett.  • Filwaqt li tibqa’ żżomm il-kunjett ta’ taħt fuq, **tektek is-siringa bil-mod** biex jekk ikun hemm bżieżaq tal-arja jitilgħu fil-wiċċ.  • **Imbotta l-lasta tal-planġer** bil-mod sakemm il-bżieżaq tal-arja jitilqu kollha. |  |
| • **Ħoll l-adapter tal-kunjett** bil-kunjett.  • **Tmissx it-tarf tas-siringa.** Jekk inti tmiss it-tarf tas-siringa, jistgħu jiġu ttrasferiti mikrobi minn subgħajk. |  |
| **5. Injetta s-soluzzjoni rrikostitwita**  Issa Refixia huwa lest biex jiġi injettat ġol-vina tiegħek.  • Injetta s-soluzzjoni rrikostitwita kif qalulek it-tabib jew l-infermier tiegħek.  • Injetta bil-mod fuq perjodu ta’ 1 sa 3 minuti.  • Tħallatx Refixia ma’ xi infużjonijiet jew mediċini oħra li jingħataw ġol-vini.  **Meta tinjetta Refixia permezz ta’ konnetturi ta’ mingħajr labar għal kateters fil-vina (IV)**  **Kawtela:** Is-siringa mimlija għal-lest hija magħmula mill-ħġieġ u maħluqa biex tkun kompatibbli mal-konnessjonijiet standard ta’ luer-lock. Xi konnetturi ta’ mingħajr labra li fl-intern tagħhom għandhom biċċa metall ġejja għall-ponta mhumiex kompatibbli mas-siringa mimlija għal-lest. Din l-inkompatibbiltà tista’ tippreveni l-għoti tal-mediċina, u/jew tirriżulta fi ħsara lill-konnettur ta’ mingħajr labra.  Meta tinjetta s-soluzzjoni permezz ta’ apparat li jagħti aċċess għall-vina ċentrali (CVAD) bħal kateter ġo vina ċentrali jew apparat taħt il-ġilda:  • Uża teknika nadifa u mingħajr mikrobi (asettika). Segwi l-istruzzjonijiet għall-użu xieraq tal-konnettur tiegħek u tas-CVAD, b’konsultazzjoni mat-tabib u mal-infermier tiegħek.  • Meta tinjetta f’CVAD jista’ jkollok bżonn tuża siringa sterili tal-plastik ta’ 10 mL biex tiġbed is-soluzzjoni rrikostitwita. Dan għandu jsir eżatt wara l-pass J.  • Jekk il-pajp tas-CVAD ikollu bżonn jitlaħlaħ qabel jew wara l-injezzjoni ta’ Refixia, uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/ml sodium chloride. | |
| **Rimi**  • **Wara l-injezzjoni, armi b’mod sigur** is-soluzzjoni kollha ta’ Refixia li ma ntużatx, is-siringa bis-sett tal-infużjoni, il-kunjett bl-adapter tal-kunjett u skart ieħor skont kif qallek l-ispiżjar tiegħek.  Tarmihomx mal-iskart domestiku normali. |  |
| **Iżżarmax l-apparat qabel ma tarmih.**  **Terġax tuża l-apparat.** | |