**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

**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.

\*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 (Unidades Internacionais) é determinada utilizando o ensaio coagulimétrico *one-stage* da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de Refixia é, aproximadamente, 152 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 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.

Excipiente com efeito conhecido

Menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis.

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) com 12 anos de idade ou mais.

**4.2 Posologia e modo de administração**

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

Doentes não tratados anteriormente

A segurança e eficácia de Refixia em doentes não tratados previamente não foram ainda estabelecidas.

Monitorização do tratamento

A monitorização de rotina de 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 acima de 15% em todos os grupos etários, ver secção 5.2 para mais informação.

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 (p. ex. *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 medição do TTPa (p. ex. *Cephascreen*) adequado para 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 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 a posologia de 40 UI/kg uma vez por semana 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 apercebam 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. |
| 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 a uma vez por semana depois da primeira semana até a hemorragia parar e até à cicatrização. |

*População pediátrica*

As recomendações posológicas em adolescentes (12–18 anos) são as mesmas dos adultos: 40 UI/kg de peso corporal. A segurança a longo prazo de Refixia em crianças com idade inferior a 12 anos não foi ainda estabelecida.

Modo de administração

Administração por via intravenosa.

Refixia é administrado por injeção intravenosa em bólus ao longo de vários minutos, após 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 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**

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 atuais práticas clínicas padrão para o tratamento do choque.

Inibidores

Após tratamento repetido com medicamentos com fator IX da coagulação humana recombinante (rADN), 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 comunicados 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 e em local onde possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas.

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

Tromboembolia

Devido ao risco potencial 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 de desenvolvimento 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, bacteriemia e trombose no local do cateter.

População pediátrica

Refixia não está indicado para utilização em crianças (idade inferior a 12 anos). As advertências e precauções descritas aplicam-se a adultos e adolescentes (12–18 anos).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é basicamente ‘isento de sódio’.

Registo de utilização

Recomenda-se firmemente que, sempre que Refixia seja administrado a um doente, se registe o nome e o número de lote do medicamento, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

**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**

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

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (as quais podem incluir angioedema, sensação de queimadura e de picada no local de perfusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleias, erupções cutâneas com prurido, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, opressão torácica, formigueiro, vómitos, 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 risco potencial 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 tabelada 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 *Preferred Term Level*).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000), desconhecido (não podem ser estimadas 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 do sexo masculino com hemofilia B moderada ou grave previamente tratados, esteve exposto a Refixia durante um total de 170 anos-doente nos ensaios clínicos realizados.

**Quadro 3 Frequência de reações adversas em ensaios clínicos**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classes de Sistemas de Órgãos** | **Reação adversa** | **Frequência** |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade  Anafilaxia  Inibidores | Pouco frequentes  Desconhecido  Desconhecido |
| Cardiopatias | Palpitações | Pouco frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Náuseas | Frequentes |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Prurido\* | Frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga  Rubor com calor  Reações no local de injeção\*\* | Frequentes  Pouco frequentes  Frequentes |

\*Prurido inclui os termos prurido e prurido do ouvido

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Num ensaio a decorrer em doentes não tratados previamente, ocorreu anafilaxia em associação temporal próxima com o desenvolvimento de inibidores do fator IX após tratamento com Refixia. Os dados existentes são insuficientes para fornecer informações sobre a incidência de inibidores em doentes não tratados previamente.

População pediátrica

Refixia está indicado em doentes com idade superior a 12 anos. Não foi observada diferença no perfil de segurança de Refixia entre doentes adolescentes (12–18 anos) e adultos tratados previamente.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sobredosagem**

Foram comunicadas sobredosagens até 169 UI/kg em ensaios clínicos. Não foram comunicados 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 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 tecidular. 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 e forma-se um coágulo. A hemofilia B é uma doença hereditária da coagulação ligada ao género, da qual resulta diminuição dos níveis de fator IX, o que origina hemorragias profusas intraarticulares, musculares ou de órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Com o tratamento de substituição, os níveis plasmáticos de fator IX estão aumentados, permitindo, assim, uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.

Eficácia clínica

O programa de ensaios clínicos concluído incluiu um ensaio de fase 1 e quatro ensaios não controlados, multicêntricos de fase 3.

*Profilaxia*

Cinquenta e quatro dos doentes de todos os grupos etários foram tratados com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg em que 23 (43%) destes doentes não apresentaram episódios hemorrágicos.

*Ensaio principal*

O ensaio principal incluiu 74 doentes adolescentes (13–17 anos) e adultos (18–65 anos) tratados previamente. O ensaio incluiu um braço *on-demand*, aberto, com tratamento durante aproximadamente 28 semanas e dois braços de tratamento profilático, em aleatorização com ocultação simples, quer com 10 UI/kg quer com 40 UI/kg uma vez por semana durante aproximadamente 52 semanas. Quando se comparam os tratamentos com 10 UI/kg e 40 UI/kg, a taxa anual 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 doentes no braço de 10 UI/kg (p<0,05).

A mediana (*IQR*) da taxa anual de hemorragia (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).

Deve-se ter em conta que a TAH não é comparável entre diferentes concentrados de fatores nem entre diferentes estudos clínicos.

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

Não está indicada a utilização de Refixia em crianças com idade inferior a 12 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi realizado um ensaio que incluiu 25 doentes pediátricos tratados previamente (0–12 anos de idade) que receberam uma dose profilática de 40 UI/kg uma vez por semana.

Em crianças de 0–12 anos de idade, a mediana da taxa anual de hemorragia (*IQR*) foi de 1,0 (0,00; 2,06) e a taxa de hemorragia espontânea foi de 0,00 (0,00; 0,00).

No tratamento de hemorragias em pediatria, a taxa de sucesso geral (definida como excelente ou boa) foi de 93% (39 de 42 hemorragias), onde 36 (86%) das hemorragias foram resolvidas com 1 injeção e 5 (12%) das hemorragias foram resolvidas com 2 injeções de Refixia.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a conclusão do estudo com Refixia em doentes não tratados previamente (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Eficácia hemostática em geral

Os episódios hemorrágicos foram tratados com 40 UI/kg de Refixia nas hemorragias ligeiras ou moderadas ou 80 UI/kg nas hemorragias graves, das quais uma hemorragia foi avaliada como grave. Foi feita uma avaliação geral da eficácia hemostática pelo doente, prestador de cuidados de saúde (para tratamento em casa) ou investigador do centro de ensaio (para tratamento sob supervisão de 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 tratamento de hemorragias foi de 93% (551 de 591). Das 597 hemorragias tratadas observadas em 79 (75%) dos 105 doentes, 521 (87%) hemorragias foram resolvidas com 1 injeção e 60 (10%) das hemorragias foram resolvidas com 2 injeções de Refixia.

A taxa de sucesso e a dose necessária para tratamento dos episódios hemorrágicos foram independentes da localização da hemorragia. A taxa de sucesso do tratamento dos episódios hemorrágicos foi também independente da causa da hemorragia (traumática ou espontânea).

Cirurgia

Três ensaios, um dos quais foi um ensaio específico em cirurgia, incluiram no total 15 procedimentos de grande cirurgia e 26 procedimentos de pequena cirurgia (doentes com idades entre os 13 e os 56 anos). O efeito hemostático de Refixia durante a cirurgia foi confirmado com uma taxa de sucesso de 100% nas 15 grandes cirurgias nos ensaios. Todas as pequenas cirurgias avaliadas foram realizadas com sucesso.

Num ensaio específico em cirurgia, a análise de eficácia incluiu 13 procedimentos de grande cirurgia realizados em 13 doentes adultos e adolescentes tratados previamente. Os procedimentos incluíram 9 procedimentos ortopédicos, 1 gastrointestinal e 3 cirurgias da 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 Refixia de 80 UI/kg 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 das doses adicionais de 40 UI/kg administradas foi de 2,0 e 1,5, respetivamente. O consumo total médio 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 comparada com o fator IX não modificado. Todos os estudos farmacocinéticos com Refixia foram realizados em doentes com hemofilia B (fator IX ≤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 4

**Quadro 4 Parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário de Refixia (40 UI/kg) em adolescentes e adultos (média geométrica (CV%))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parâmetro farmacocinético** | **13–17 anos  N=3** | **≥18 anos  N=6** |
| Semivida (t1/2) (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 administração com uma dose semanal de 40 UI/kg.

Os parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia estão indicados por idade no Quadro 5. Não está indicada a utilização de Refixia em crianças com idade inferior a 12 anos.

**Quadro 5 Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia (40 UI/kg), 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 (t1/2) (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) |
| 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 (Vss) (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 mais alta comparada com adultos. Não foi necessário ajuste de dose em doentes pediátricos ou adolescentes em ensaios clínicos.

Os níveis mínimos médios em estado estacionário são apresentados no Quadro 6, com base em todas as medições em estado estacionário feitas a cada 8 semanas antes da administração de uma dose de 40 UI/kg administrada uma vez por semana a todos os doentes. Não está indicada a utilização de Refixia em crianças com idade inferior a 12 anos.

**Quadro 6 Média dos níveis mínimos\* de Refixia (40 UI/kg) no estado estacionário**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **0–6 anos N=12** | **7–12 anos N=13** | **13–17 anos N=9** | **18–65 anos**  **N=20** |
| 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) |

\* Níveis mínimos do fator IX = atividade do fator IX medida antes da dose semanal seguinte (5 a 10 dias após administração) em 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.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Num estudo de toxicidade de dose repetida em macacos, verificaram-se tremores corporais ligeiros e transitórios 3 horas após a administração da dose e desapareceram em 1 hora. Os tremores corporais referidos foram verificados com doses de Refixia (3.750 UI/kg) 90 vezes mais altas que a dose recomendada em humanos (40 UI/kg). Não foi identificado qualquer mecanismo relacionado com os tremores. Não foram comunicados 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 em ratos e macacos.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, foi detetado polietilenoglicol de 40 kDa (PEG) por coloração imunohistoquímica em células epiteliais do plexo coróide no cérebro. Este resultado não foi associado a lesões de tecidos 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 pelos orgãos e, excretada via plasma na urina (44–56%) 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, a fração de polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa atingirá níveis de estado estacionário em todos os tecidos humanos em 1–2 anos de tratamento.

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

Polisorbato 80

Manitol

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Solvente

Histidina

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

**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 histidina fornecido.

**6.3 Prazo de validade**

Antes da primeira utilização

2 anos. Durante o prazo de validade, Refixia pode ser conservado a uma temperatura até 30ºC por um único período de tempo que não exceda os 6 meses. Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento não deve ser reposto no frigorífico. O início do período de conservação à temperatura ambiente deve ser registado na embalagem do medicamento.

Após a reconstituição:

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

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 excedam as 4 horas a temperatura ambiente (≤ 30ºC) ou 24 horas no frigorífico (2ºC – 8ºC), a não ser que a reconstituição tenha sido feita em condições controladas e validadas de assepsia.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Conservação à temperatura ambiente e condições de conservação do medicamento após 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 para o frasco para injetáveis esterilizado, 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, 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.

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 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.

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

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

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://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 de 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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM 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 de acumulação de PEG no plexo coroide do cérebro e noutros tecidos/orgãos, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de segurança pós-autorização não intervencional, que derivem 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, polisorbato 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 30ºC) durante um único período, até ao máximo de 6 meses. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Conservar na embalagem de origem 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, polisorbato 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 30ºC) durante um único período, até ao máximo de 6 meses. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Conservar na embalagem de origem 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, polisorbato 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 30ºC) durante um único período, até ao máximo de 6 meses. Não voltar a colocar no frigorífico após conservação à temperatura ambiente

Data em que foi retirado do frigorífico: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Conservar na embalagem de origem 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 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**

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 secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários 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 e é um medicamento com fator IX da coagulação recombinante, de ação prolongada. O fator IX é uma proteína que se encontra naturalmente no sangue e que ajuda a parar a hemorragia.

**Para que é utilizadoRefixia**

Refixia é utilizado para tratar e prevenir hemorragias em doentes com 12 anos de idade ou mais, 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. Quando tem uma hemorragia, Refixia é ativado no sangue para formar o fator IX.

**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**

**Reações alérgicas e desenvolvimento de inibidores**

Existe um risco raro de poder ter uma reação alérgica súbita e grave (p.ex. 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 como, por exemplo, 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 fazer-lhe 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 anticorpos, pode apresentar um risco acrescido de reações alérgicas súbitas e graves (p. ex. 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, em caso de necessidade, possam ser prestados cuidados médicos adequados para reações alérgicas.

Fale imediatamente com o seu médico se a sua hemorragia não parar como era de esperar ou se tiver de aumentar significativamente a sua utilização de Refixia 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 se não tiver sido tratado anteriormente com medicamentos com fator IX, por exemplo, no caso de 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, p. ex., doença do fígado, doença do coração ou cancro

• tem fatores de risco para doença do coração, p. ex., tensão alta, obesidade ou tabagismo.

**Problemas nos rins (síndroma nefrótico)**

Há um risco raro de desenvolver um problema específico nos rins chamado “síndroma nefrótico” 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 de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é basicamente “isento de sódio”.

**3. Como utilizar Refixia**

O tratamento com Refixia será iniciado por um médico experiente 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 quanto à utilização de Refixia.

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

**Prevenção da hemorragia**

A dose 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 a frequência com que devem ser dadas as injeções.

**Tratamento da hemorragia**

A dose 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 maior (80 UI por kg) ou injeções adicionais. Fale com o seu médico sobre a dose e o número de injeções de que necessita.

**Utilização em crianças e adolescentes**

Refixia só pode ser utilizado em adolescentes (12 anos de idade ou mais). A dose para adolescentes é também calculada de acordo com o peso corporal e é igual à dose para adultos.

**Como é administrado Refixia**

Refixia é administrado através de uma 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 sua utilização de Refixia para parar uma hemorragia, fale imediatamente com o seu médico. Para mais informações, consulte a 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 lembre. 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 secundários possíveis**

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

É possível que se verifiquem reações alérgicas com este medicamento.

Se ocorrerem reações alérgicas súbitas e graves (p. ex. 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 como, por exemplo:

• 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).

**Os seguintes efeitos secundários foram observados com Refixia:**

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

• comichão (prurido)

• reações na pele no local da injeção.

• sensação de má disposição (náuseas)

• sensação de cansaço

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

• reações alérgicas (hipersensibilidade). Podem agravar-se e colocar a vida em perigo (reações anafiláticas).

• palpitações no coração

• vermelhidão e sensação de calor na pele

**Efeitos secundários de frequência desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

• anticorpos neutralizantes (inibidores)

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos secundários, 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 dos frascos para injetáveis e da seringa pré-cheia, após ‘VAL’. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Refixia pode ser retirado do frigorífico durante um período máximo de 6 meses e conservado à temperatura ambiente (até 30ºC). Registe na embalagem 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 eliminado. Após conservação à temperatura ambiente, não volte a colocar o medicamento no frigorífico.

Utilize o medicamento imediatamente após a reconstituição. Se não puder ser utilizado imediatamente, utilize dentro de 24 horas desde que conservado no frigorífico a 2ºC – 8ºC ou dentro de 4 horas, se conservado fora do frigorífico a uma temperatura máxima de 30ºC.

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. 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 ou 2000 UI de nonacog beta pegol, correspondendo a aproximadamente 125 UI/ml, 250 UI/ml ou 500 UI/ml respetivamente, após reconstituição com solvente com histidina.

• Os outros componentes no pó são cloreto de sódio, histidina, sacarose, polisorbato 80, manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

• 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 ou 2000 UI de pó num frasco para injetáveis e 4 ml de solvente numa seringa pré-cheia, uma haste do êmbolo com um adaptador para frascos 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: <http://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 reconstituído com o solvente fornecido na seringa. O solvente é uma solução de histidina. O medicamento reconstituído deve ser injetado na sua 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 utilizá-lo.**  **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 do 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 frascos para injetáveis  • 1 seringa pré-cheia com o solvente  • 1 haste do êmbolo (colocada sob a seringa) | |
|  | |
| **1. Preparação do frasco para injetáveis e da seringa**  • **Retire o número de embalagens de Refixiade 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 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 e a seringa 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 não existir, 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. Inserção do adaptador para os frascos para injetáveis**  • **Retire o papel de proteção do adaptador para os frascos para injetáveis.**  **Se o papel de proteção não estiver completamente colocado ou se estiver rasgado, não utilize o adaptador para os frascos para injetáveis.**  **Não tire o adaptador para fora da cápsula de proteção com os dedos.** Se tocar no espigão do adaptador para os frascos para injetáveis, os seus dedos podem transferir bactérias. |  |
| • **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 o dedo indicador, conforme é demonstrado.  **Retire a cápsula de proteção** do adaptador para os frascos para injetáveis.  **Não levante o adaptador para os frascos para injetáveis** quando retirar a cápsula de proteção. |  |
| **3. Colocação da haste do êmbolo na seringa**  • Pegue na haste do êmbolo pela extremidade mais larga e retire-a da embalagem. **Não toque nos lados ou na rosca da haste do êmbolo.** Se tocar nos lados ou na rosca, os seus dedos podem transferir bactérias.  • 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, os seus dedos podem transferir bactérias.  **Se a cápsula da seringa estiver solta ou não existir, não utilize a seringa pré-cheia.** |  |
| • **Enrosque firmemente a seringa pré-cheia** no adaptador para os frascos para injetáveis até sentir resistência. |  |
| **4. Reconstituição do 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 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 30ºC), e no prazo de 24 horas, quando conservada no frigorífico (2ºC – 8ºC). 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 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, os seus dedos podem transferir bactérias. |  |
| **5. Injeção da 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 conetor 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, elimine 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 e outros resíduos de acordo com as instruções do seu farmacêutico.  Não deite fora com o lixo doméstico. |  |
| **Não desmonte o material antes de o deitar fora.**  **Não volte a utilizar o material.** | |