

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refixia 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Refixia 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Refixia 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Refixia 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. Nonacog beta pegol\*.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia etwa 125 I.E. Nonacog beta pegol.

### Refixia 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. Nonacog beta pegol\*.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia etwa 250 I.E. Nonacog beta pegol.

### Refixia 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. Nonacog beta pegol\*.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Refixia etwa 500 I.E. Nonacog beta pegol.

\*rekombinanter humaner Faktor IX, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), kovalent konjugiert mit einem 40 kDa Polyethylenglycol (PEG).

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe beschriebenen Einstufen-Gerinnungstests bestimmt. Die spezifische Aktivität von Refixia beträgt etwa 152 I.E./mg Protein.

Refixia ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor IX (rFIX) mit einem Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa, das selektiv an spezifische N-gebundene Glykane im rFIX-Aktivierungspeptid gebunden ist. Bei Aktivierung von Refixia wird das Aktivierungspeptid einschließlich des 40 kDa Polyethylenglycol-Anteils abgeschnitten, wodurch das ursprüngliche aktivierte Faktor IX-Molekül übrigbleibt. Die primäre Aminosäuresequenz des rFIX in Refixia ist identisch zur Ala148 Allelform des dem humanen Plasma entstammenden Faktor IX. In der Zellkultur, Aufreinigung, Konjugation oder Endformulierung von Refixia werden keine Zusätze menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

pH-Wert: 6,4.

Osmolalität: 272 mOsmol/kg.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refixia bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

#### Überwachung der Behandlung

Eine routinemäßige Überwachung der Faktor-IX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen wurden mittlere Faktor-IX-Talspiegel im Steady State von über 15 % beobachtet siehe Abschnitt 5.2 für Details.

Aufgrund der Interferenz des Polyethylenglycols (PEG) mit verschiedenen aPTT-Reagenzien im Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, bei einer erforderlichen Überwachung einen chromogenen Test (z. B. Rox Factor IX oder Biophen) einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz (z. B. Cephascreen), das für die Verwendung mit Refixia geeignet ist, durchzuführen. Bei modifizierten, lang wirkenden Faktorprodukten ist bekannt, dass die Ergebnisse des Einstufen-Gerinnungstests stark vom aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard abhängen. Bei Refixia verursachen einige Reagenzien eine Unterbewertung (30–50 %), die meisten silikathaltigen Reagenzien jedoch eine schwerwiegende Überbewertung der Faktor-IX-Aktivität (mehr als 400 %). Deswegen sollten silikathaltige Reagenzien vermieden werden. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

#### Dosierung

Die Anzahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-IX-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

#### Prophylaxe

40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich.

Basierend auf erzielten FIX-Spiegeln und individueller Blutungsneigung, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Die mit dem Dosierungsschema wöchentlich 40 I.E./kg erzielten Talspiegel sind in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.

Patienten unter Prophylaxe, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich ihre Dosis zu verabreichen, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten Dosierungsschema von einmal wöchentlichen Gaben zurückzukehren. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

### Bedarfsbehandlung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Ort und Schweregrad der Blutung ab, siehe Tabelle 1 für Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden.

**Tabelle 1 Behandlung von Blutungsepisoden mit Refixia**

<b>Schweregrad der Blutung</b>	<b>Empfohlene Dosis I.E./kg von Refixia</b>	<b>Dosisempfehlungen</b>
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich.  Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome.	40	Eine Einzeldosis wird empfohlen.
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen.	80	Zusätzliche Dosen von 40 I.E./kg können gegeben werden.

### Chirurgische Eingriffe

Die zu verabreichende Dosis und die Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren und der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2 Behandlung mit Refixia während eines chirurgischen Eingriffs**

<b>Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Empfohlene Dosis I.E./kg Körpergewicht</b>	<b>Dosisempfehlungen</b>
Kleinerer chirurgischer Eingriff, einschließlich Zahnextraktion.	40	Zusätzliche Dosen können gegeben werden, falls erforderlich.
Größerer chirurgischer Eingriff.	80	Dosis vor dem chirurgischen Eingriff.
	40	Zwei Wiederholungs Dosen von 40 I.E./kg (in Abständen von 1–3 Tagen) innerhalb der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff erwägen.  Aufgrund der langen Halbwertszeit von Refixia kann die postoperative Dosierungshäufigkeit auf einmal wöchentlich nach der ersten Woche ausgedehnt werden, bis die Blutung stoppt und die Wundheilung erreicht ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Dosisempfehlungen für Jugendliche (12–18 Jahre) sind dieselben wie für Erwachsene: 40 I.E./kg Körpergewicht. Die Langzeitsicherheit von Refixia bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Refixia wird nach Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Histidin-Lösungsmittel als intravenöse Bolus-Injektion über mehrere Minuten verabreicht. Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, eine maximalen Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Im Falle einer Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegekraft ist eine entsprechende Einweisung erforderlich.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Refixia sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

#### Hemmkörper (Inhibitoren)

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Gerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten.

In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit Faktor IX aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Anwendung von Faktor IX, nach Ermessen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann.

Im Falle residualer FIX-Aktivitäts-Spiegel besteht ein Interferenzrisiko bei der Durchführung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests auf Inhibitoren. Daher ist ein Vorwärmenschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrigtitrigen Inhibitoren sicherzustellen.

### Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung dieses Produktes bei Patienten mit Lebererkrankung, postoperativen Patienten, Säuglingen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Erscheinungen oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasculäre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren eingeleitet werden, um frühe Symptome einer thrombotischen Koagulopathie und einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Refixia gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FIX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

### Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiertes Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

### Kinder und Jugendliche

Refixia ist zur Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren) nicht indiziert. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (12–18 Jahre).

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Refixia an einen Patienten, den Namen des Produktes und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herzustellen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Mit Faktor IX wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie B nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor IX nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Refixia hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden bei rekombinanten Faktor-IX-Produkten Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angioödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht,

Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können. In einigen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranz-Induktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn derartige Hemmkörper auftreten, stellt sich dieser Zustand als unzureichendes klinisches Ansprechen dar. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu kontaktieren.

Es besteht ein potentielles Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei Präparaten mit niedriger Reinheit höher ist. Die Anwendung von Faktor-IX-Produkten mit niedriger Reinheit wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Faktor-IX-Produkten mit hoher Reinheit wie Refixia ist selten mit solchen Nebenwirkungen verbunden.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Insgesamt wurden in den abgeschlossenen klinischen Studien 115 vorbehandelte männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B insgesamt 170 Patientenjahre gegenüber Refixia exponiert.

**Tabelle 3 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Anaphylaxie Hemmkörper (Inhibitoren)	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus*	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Hitzewallung Reaktionen an der Injektionsstelle**	Häufig Gelegentlich Häufig

\*Pruritus umfasst den Fachbegriff Pruritus und Ohrenjucken

\*\*Reaktionen an der Injektionsstelle sind unter anderem Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer laufenden Studie mit zuvor unbehandelten Patienten trat eine Anaphylaxie in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern nach der Behandlung mit Refixia auf. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über die Inzidenz von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten zur Verfügung stellen zu können.

#### Kinder und Jugendliche

Refixia ist zur Anwendung bei Patienten ab 12 Jahren und älter indiziert. Im Sicherheitsprofil von Refixia wurde kein Unterschied zwischen vorbehandelten Jugendlichen (12–18 Jahre) und Erwachsenen festgestellt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden Überdosierungen bis zu 169 I.E./kg gemeldet. Es wurden keine Symptome im Zusammenhang mit Überdosierungen gemeldet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor IX, ATC-Code: B02BD04.

#### Wirkmechanismus

Refixia ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor IX (rFIX) mit einem an das Protein gebundenen Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Refixia beträgt ca. 98 kDa, das Molekulargewicht des Proteinanteils alleine 56 kDa. Nach Aktivierung von Refixia wird das Aktivierungspeptid einschließlich Polyethylenglycol-Anteil mit einem Molekulargewicht von 40 kDa abgespalten, wodurch das native aktivierte Faktor-IX-Molekül übrig bleibt.

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber synthetisiert wird. Faktor IX wird durch den Faktor XIa und durch den Faktor-VII-/Gewebefaktorkomplex aktiviert. In Verbindung mit aktiviertem Faktor VIII aktiviert der aktivierte Faktor IX den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor-IX-Spiegel bedingt wird. Sie führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch einen Unfall oder eine Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-Mangel und die Blutungsneigungen vorübergehend korrigiert werden können.

#### Klinische Wirksamkeit

Das abgeschlossene klinische Studienprogramm umfasste eine Phase-I-Studie und vier multizentrische, nicht kontrollierte Phase-III-Studien.

#### Prophylaxe



Vierundfünfzig Patienten aller Altersgruppen wurden mit einer wöchentlichen Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg behandelt, wobei 23 dieser Patienten (43 %) keine Blutungsepisoden hatten.

#### Pivotal Studie

Die pivotal Studie umfasste 74 jugendliche (13–17 Jahre) und erwachsene (18–65 Jahre) vorbehandelte Patienten. Die Studie umfasste einen unverblindeten Bedarfs-Arm mit einer Behandlung über ca. 28 Wochen und zwei Prophylaxe-Behandlungsarme mit einfach verblindeter Randomisierung von entweder 10 I.E./kg oder 40 I.E./kg einmal wöchentlich über ca. 52 Wochen. Beim Vergleich der Behandlungen mit 10 I.E./kg und 40 I.E./kg war die auf das Jahr umgerechnete Blutungsrate der Patienten im Arm mit 40 I.E./kg um 49 % niedriger als die Blutungsrate (95 % KI: 5 %; 73 %) der Patienten im Arm mit 10 I.E./kg ( $p < 0,05$ ).

Der Median (IQR) der jährlichen Gesamt-Blutungsrate (ABR) bei Patienten (13–65 Jahre), die mit einer Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg einmal wöchentlich behandelt wurden, lag bei 1,04 (0,00; 4,01), während die traumatische ABR 0,00 (0,00; 2,05), die Gelenk-ABR 0,97 (0,00; 2,07) und die spontane ABR 0,00 (0,00; 0,99) betrug.

Zu beachten ist, dass die ABR zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

In dieser pivotalen Studie mit jugendlichen und erwachsenen Patienten gab es 70 Durchbruch-Blutungsepisoden für 16 der 29 Patienten im Prophylaxe-Arm mit 40 I.E./kg. Die Gesamt-Erfolgsrate bei der Behandlung von Durchbruchblutungen betrug 97,1 % (67 von 69 beurteilten Blutungen). Insgesamt 69 von 70 Blutungsepisoden (98,6 %) wurden mit einer Injektion behandelt. Blutungsepisoden wurden bei leichten bis mittelschweren Blutungen mit 40 I.E./kg Refixia behandelt.

Bei 29 behandelten erwachsenen und jugendlichen Patienten wurden 13 von 20 Zielgelenken ein Jahr lang mit einer wöchentlichen Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg behandelt. Achtzehn dieser 20 Gelenke (90 %) galten am Ende der Studie nicht länger als Zielgelenke.

#### Bedarfsbehandlung

Im nicht-randomisierten Arm der pivotalen Studie wurden 15 Patienten in einem Bedarfsschema mit 40 I.E./kg bei leichten und mittelschweren Blutungen und 80 I.E./kg bei schweren Blutungen behandelt. Die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) der Behandlung von Blutungen betrug 95 %, wobei 98 % der Blutungen mit einer oder zwei Injektionen behandelt wurden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Refixia ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Es wurde eine Studie durchgeführt, die 25 vorbehandelte pädiatrische Patienten (0–12 Jahre) umfasste, die eine Prophylaxe-Dosis von 40 I.E./kg einmal wöchentlich erhielten.

Bei Kindern von 0–12 Jahren betrug der Median (IQR) der auf das Jahr umgerechneten Blutungsrate 1,0 (0,00; 2,06); die spontane Blutungsrate war 0,00 (0,00; 0,00).

Für die Behandlung von Blutungen bei Kindern und Jugendlichen war die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) 93 % (39 von 42 Blutungen), wobei 36 (86 %) der Blutungen mit 1 Injektion und 5 (12 %) der Blutungen mit 2 Injektionen von Refixia behandelt wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung des Abschlusses der Studie mit Refixia bei zuvor unbehandelten Patienten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### Hämostatische Gesamt-Wirksamkeit

Blutungsepisoden wurden bei leichten bis mittelschweren Blutungen mit 40 I.E./kg Refixia oder 80 I.E./kg bei schweren Blutungen behandelt, wobei eine Blutung als schwer eingestuft wurde. Eine Gesamteinschätzung der hämostatischen Wirksamkeit wurde durch den Patienten oder die Pflegekraft

(bei Heimbehandlung) oder den Prüfarzt (bei Behandlung mit medizinischer Überwachung) anhand einer 4-stufigen Skala mit den Werten hervorragend, gut, mittelmäßig oder schwach vorgenommen. Die Gesamt-Erfolgsrate (als hervorragend oder gut eingestuft) bei der Behandlung von Blutungen betrug 93 % (551 von 591). Von den 597 behandelten Blutungen, die bei 79 der 105 Patienten (75 %) beobachtet wurden, wurden 521 Blutungen (87 %) mit 1 Injektion und 60 (10 %) der Blutungen mit 2 Injektionen Refixia behandelt.

Die Erfolgsrate und die für die Behandlung der Blutungsepisoden erforderliche Dosis waren von der Lokalisation der Blutung unabhängig. Die Erfolgsrate der Behandlung der Blutungsepisoden war auch unabhängig davon, ob die Blutung aufgrund eines Traumas oder spontan entstanden war.

### Chirurgische Eingriffe

Drei Studien umfassten insgesamt 15 größere und 26 kleinere chirurgische Eingriffe (bei Patienten von 13 bis 56 Jahren); eine der Studien war eine spezielle Studie zu chirurgischen Eingriffen. Die hämostatische Wirksamkeit von Refixia während der chirurgischen Eingriffe wurde mit einer Erfolgsrate von 100 % bei den 15 größeren Eingriffen in den Studien bestätigt. Alle kleineren Eingriffe wurden als erfolgreich bewertet.

In einer speziellen Studie zu chirurgischen Eingriffen umfasste die Wirksamkeitsanalyse 13 größere chirurgische Eingriffe bei 13 vorbehandelten erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Eingriffe umfassten 9 orthopädische, einen gastrointestinalen und 3 Eingriffe in der Mundhöhle. Die Patienten erhielten eine prä-operative Injektion von 80 I.E./kg am Tag des Eingriffs und post-operativ Injektionen von 40 I.E./kg. Eine prä-operative Dosis von 80 I.E./kg Refixia war effektiv und keiner der Patienten benötigte zusätzliche Dosen am Tag des chirurgischen Eingriffs. In der post-operativen Phase von Tag 1 bis 6 und Tag 7 bis 13 betrug die mediane Anzahl zusätzlich gegebener Dosen von 40 I.E./kg 2,0 bzw. 1,5. Der mittlere Gesamtverbrauch von Refixia während des Eingriffs und nach dem Eingriff betrug 241 I.E./kg (im Bereich von 81–460 I.E./kg).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Refixia hat eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht modifiziertem Faktor IX. Alle pharmakokinetischen Studien mit Refixia wurden bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (Faktor IX  $\leq 2$  %) durchgeführt. Die Untersuchung von Plasmaproben wurde unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests durchgeführt.

Pharmakokinetische Parameter im Steady-State für Jugendliche und Erwachsene sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4 Pharmakokinetische Parameter im Steady-State von Refixia (40 I.E./kg) für Jugendliche und Erwachsene (geometrisches Mittel (VK %))**

<b>PK-Parameter</b>	<b>13–17 Jahre N=3</b>	<b>≥18 Jahre N=6</b>
Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) (h)	103 (14)	115 (10)
Incremental Recovery (IR) (I.E./ml pro I.E./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Area under the curve (AUC) <sub>0-168 h</sub> (I.E.*h/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/h/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Mittlere Verweildauer (MRT) (h)	144 (15)	158 (10)
Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Faktor-IX-Aktivität 168 h nach Dosierung (I.E./ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Incremental Recovery = Incremental Recovery 30 min nach Dosierung; Verteilungsvolumen = an das Körpergewicht angepasste Verteilungsvolumen im Steady State. VK = Variationskoeffizient.

Alle Patienten, die im Rahmen der pharmakokinetischen Bewertung im Steady-State überprüft wurden, hatten Faktor-IX-Aktivitäten von mehr als 0,24 I.E./ml 168 Stunden nach Gabe einer wöchentlichen Dosis von 40 I.E./kg.

Pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis Refixia sind nach Alter aufgeschlüsselt in Tabelle 5 aufgeführt. Die Anwendung von Refixia bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht indiziert.

**Tabelle 5 Pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis Refixia (40 I.E./kg) nach Alter aufgeschlüsselt (geometrisches Mittel (VK %))**

<b>PK-Parameter</b>	<b>0–6 Jahre N=12</b>	<b>7–12 Jahre N=13</b>	<b>13–17 Jahre N=3</b>	<b>≥18 Jahre N=6</b>
Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) (h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Incremental Recovery (IR) (I.E./ml pro I.E./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Area under the curve ( $AUC$ ) <sub>inf</sub> (I.E.*h/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance (CL) (ml/h/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Mittlere Verweildauer (MRT) (h)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Faktor-IX-Aktivität 168 h nach Dosierung (I.E./ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = an das Körpergewicht angepasste Clearance; Incremental Recovery = Incremental Recovery 30 min nach Dosierung; Verteilungsvolumen = an das Körpergewicht angepasste Verteilungsvolumen im Steady State. VK = Variationskoeffizient.

Wie erwartet war die an das Körpergewicht angepasste Clearance bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen. In klinischen Studien war eine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche nicht erforderlich.

Die mittleren Talspiegel im Steady-State werden in Tabelle 6 aufgeführt; sie basieren auf sämtlichen vor der Dosierung vorgenommenen Messungen, die bei allen Patienten mit einer wöchentlichen Dosis von 40 I.E./kg alle 8 Wochen im Steady-State durchgeführt wurden. Die Anwendung von Refixia bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht indiziert.

**Tabelle 6 Mittlere Talspiegel\* von Refixia (40 I.E./kg) im Steady State**

	<b>0–6 Jahre N=12</b>	<b>7–12 Jahre N=13</b>	<b>13–17 Jahre N=9</b>	<b>18–65 Jahre N=20</b>

Geschätzte mittlere Faktor-IX-Talspiegel I.E./ml (95 %iges KI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)
--	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

\* Faktor-IX-Talspiegel = Faktor-IX-Aktivität, die vor der nächsten wöchentlichen Dosis (5 bis 10 Tage nach der Dosisgabe) im Steady-State gemessen wurde.

Die Pharmakokinetik wurden bei 16 erwachsenen und jugendlichen Patienten untersucht; von diesen waren 6 normalgewichtig (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) und 10 übergewichtig (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>). Zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten gab es keine offensichtlichen Unterschiede in den pharmakokinetischen Profilen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Affen wurden 3 Stunden nach Dosierung leichte und transiente Tremores festgestellt, die sich innerhalb einer Stunde verringerten. Diese Tremores traten bei Dosen von Refixia (3.750 I.E./kg) auf, die mehr als 90 mal höher waren, als die für Menschen empfohlene Dosis (40 I.E./kg). Die Tremores waren nicht auf irgendeinen Mechanismus zurückzuführen. In den klinischen Studien wurden keine Tremores berichtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Ratten und Affen wurde 40 kDa Polyethylenglykol durch immunhistochemische Färbung in den Epithelzellen des Plexus choroideus im Gehirn nachgewiesen. Dieser Befund war nicht mit Gewebeschäden oder anormalen klinischen Symptomen verbunden.

In Studien zur Verteilung und Exkretion bei Mäusen und Ratten wurde gezeigt, dass der 40 kDa Polyethylenglycol (PEG)-Anteil von Refixia weit zu den Organen verteilt und von diesen abgebaut wird und über Plasma im Urin (44–56 %) und Fäzes (28–50 %) ausgeschieden wird. Basierend auf Modelldaten unter Verwendung beobachteter terminaler Halbwertszeiten (15–49 Tage) in Studien zur Verteilung in Gewebe von Ratten, wird der 40 kDa Polyethylenglycol (PEG)-Anteil innerhalb von 1–2 Behandlungsjahren Steady-State-Spiegel in allen humanen Geweben erreichen.

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Refixia oder Studien zur Bestimmung des Effekts von Refixia auf Genotoxizität, Fertilität, Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Natriumchlorid

Histidin

Sucrose

Polysorbat 80

Mannitol

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

#### Lösungsmittel

Histidin  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder mit anderen Infusionslösungen als dem mitgelieferten Histidin-Lösungsmittel rekonstituiert werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

### Ungeöffnet

2 Jahre. Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann Refixia einmalig bis zu 6 Monate bei bis zu 30°C gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton des Produktes.

### Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Aufbewahrung in einem Kühlschrank (2°C – 8°C) und für 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch eine Aufbewahrung für 4 Stunden bei Raumtemperatur ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) oder für 24 Stunden in einem Kühlschrank (2°C – 8°C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen erfolgt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur und Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorobutyl
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution
- 1 Fertigspritze mit 4 ml Histidin-Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spitzkappe mit einem Stopfen (Bromobutyl)
- 1 Kolbenstange (Polypropylen).

Einzelpackung.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Refixia ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung eine klare und farblose Flüssigkeit frei von sichtbaren Partikeln. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor Verabreichung optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Packungsbeilage.

Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten; eine maximale Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster. Dieses Zubehör ist nicht in der Refixia Packung enthalten.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

#### Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion die Spritze mit dem Infusionsset und die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter auf sichere Weise.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die möglichen Effekte der PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Gehirns und anderen Geweben/Organen zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse, die, entsprechend eines vereinbarten Protokolls, einem Register von Hämophilie-Patienten entstammen, einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: Q2-2028

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refixia 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol  
(rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

### 2. WIRKSTOFF

Pulver: 500 I.E. Nonacog beta pegol (etwa 125 I.E./ml nach Rekonstitution),

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

**Pulver:**

Natriumchlorid, Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/17/1193/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Refixia 500 I.E.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Refixia 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol

i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refixia 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol  
(rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

### 2. WIRKSTOFF

Pulver: 1000 I.E. Nonacog beta pegol (etwa 250 I.E./ml nach Rekonstitution),

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

**Pulver:**

Natriumchlorid, Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/17/1193/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Refixia 1000 I.E.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:



SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Refixia 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol

i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refixia 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol  
(rekombinanter Gerinnungsfaktor IX)

### 2. WIRKSTOFF

Pulver: 2000 I.E. Nonacog beta pegol (etwa 500 I.E./ml nach Rekonstitution),

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

**Pulver:**

Natriumchlorid, Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure

Lösungsmittel: Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Die Packung enthält: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, 1 Kolbenstange und 1 Durchstechflaschen-Adapter

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung, nach Rekonstitution.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/17/1193/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Refixia 2000 I.E.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Refixia 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nonacog beta pegol

i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Fertigspritze**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Refixia

Histidin-Lösung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

4 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Refixia 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Refixia 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Refixia 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung** Nonacog beta pegol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Refixia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Refixia beachten?
3. Wie ist Refixia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Refixia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Refixia und wofür wird es angewendet?**

##### **Was Refixia ist**

Refixia enthält den Wirkstoff Nonacog beta pegol und ist ein lang wirkendes, rekombinantes Gerinnungsfaktor IX-Produkt. Faktor IX ist ein natürlicherweise im Blut vorkommendes Protein, das die Blutgerinnung unterstützt.

##### **Wofür Refixia angewendet wird**

Refixia wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Bei Patienten mit Hämophilie B fehlt Faktor IX oder funktioniert nicht richtig. Refixia ersetzt diesen fehlerhaften oder fehlenden Faktor IX und unterstützt die Bildung von Blutgerinnseln an der Stelle der Blutung. Wenn Sie bluten, wird Refixia im Blut aktiviert, um Faktor IX zu bilden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Refixia beachten?**

##### **Refixia darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines von beiden auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### **Allergische Reaktionen und Bildung von Hemmkörpern (Inhibitoren)**

Es besteht das seltene Risiko, dass bei Ihnen eine plötzliche und schwere allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen Refixia auftritt. Unterbrechen Sie die Injektion und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder einen Notdienst, wenn Sie Anzeichen einer allergischen Reaktion bemerken, wie: Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, großflächiges Jucken der Haut, Rötung und/oder Anschwellen der Lippen, der Zunge, des Gesichts oder der Hände, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen, Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen, Engegefühl im Brustbereich, blasse und kalte Haut, schnellen Herzschlag und/oder Benommenheit.

Möglicherweise muss Ihr Arzt Sie aufgrund dieser Reaktionen unverzüglich behandeln. Außerdem führt Ihr Arzt möglicherweise einen Bluttest durch, um zu prüfen, ob Sie Faktor-IX-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) gegen Ihr Arzneimittel entwickelt haben, da sich Hemmkörper zusammen mit allergischen Reaktionen entwickeln können. Wenn Sie solche Antikörper haben, besteht ein erhöhtes Risiko plötzlicher und schwerer allergischer Reaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion) während zukünftiger Faktor-IX-Behandlungen.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor IX sollte die erste Gabe von Refixia in einem Krankenhaus oder im Beisein eines Arztes durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann.

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Ihre Blutung nicht wie erwartet zum Stillstand kommt oder wenn Sie Ihren Verbrauch an Refixia deutlich erhöhen müssen, um eine Blutung zu stoppen. Ihr Arzt wird einen Bluttest durchführen, um zu prüfen, ob Sie Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) gegen Refixia entwickelt haben. Das Risiko für die Bildung von Hemmkörpern ist am höchsten, wenn Sie zuvor noch keine Behandlung mit Faktor-IX-Arzneimitteln erhalten haben, d. h. bei kleinen Kindern.

### **Blutgerinnsel**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, da ein erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln während der Behandlung mit Refixia besteht:

- bei Ihnen wurde vor kurzem ein chirurgischer Eingriff vorgenommen.
- Sie leiden an einer anderen ernsten Erkrankung, z. B. Lebererkrankung, Herzerkrankung oder Krebs.
- bei Ihnen bestehen Risikofaktoren für Herzerkrankung, z. B. hoher Blutdruck, Adipositas (starkes Übergewicht) oder Sie rauchen.

### **Nierenfunktionsstörung (nephrotisches Syndrom)**

Es besteht ein seltenes Risiko für die Entwicklung einer bestimmten Nierenfunktionsstörung, das sogenannte „nephrotische Syndrom“, nach hohen Dosierungen von Faktor IX bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannten allergischen Reaktionen.

### **Katheter-bezogene Probleme**

Wenn Sie einen zentralen Venenkatheter (ZVK) haben, können Sie Infektionen oder Blutgerinnsel an der Katheterstelle entwickeln.

### **Anwendung von Refixia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Refixia Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Refixia hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Refixia enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Refixia anzuwenden?**

Die Behandlung mit Refixia wird unter der Aufsicht eines Arztes begonnen, der in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B erfahren ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Refixia anzuwenden ist.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis für Sie berechnen. Die Dosis hängt von Ihrem Gewicht ab und wofür das Arzneimittel angewendet werden soll.

### **Vorbeugung von Blutungen**

Die Dosis von Refixia beträgt 40 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht. Diese wird als Einzelinjektion einmal pro Woche gegeben. In Abhängigkeit von Ihrem Bedarf, wird Ihr Arzt möglicherweise eine andere Dosis wählen oder die Häufigkeit der Dosierung verändern.

### **Behandlung von Blutungen**

Die Dosis von Refixia beträgt 40 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht. Abhängig vom Ort und Schweregrad der Blutung benötigen Sie möglicherweise eine höhere Dosis (80 I.E./kg) oder zusätzliche Injektionen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Dosis und Anzahl an Injektionen Sie benötigen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Refixia kann nur bei Jugendlichen (12 Jahre und älter) angewendet werden. Die Dosis für Jugendliche wird ebenso entsprechend des Körpergewichts berechnet und ist die gleiche Dosis wie für Erwachsene.

### **Wie Refixia verabreicht wird**

Refixia wird durch eine Injektion in eine Vene verabreicht. Für weitere Informationen siehe "Hinweise zur Anwendung von Refixia".

### **Wenn Sie eine größere Menge von Refixia angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Refixia angewendet haben, als Sie sollten, verständigen Sie Ihren Arzt.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Ihren Verbrauch an Refixia deutlich erhöhen müssen, um eine Blutung zu stoppen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Allergische Reaktionen und Bildung von Hemmkörpern (Inhibitoren)“.

### **Wenn Sie die Anwendung von Refixia vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie die ausgelassene Dosis, sobald Sie dies bemerken. Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben. Im Zweifelsfall fragen Sie bei Ihrem Arzt nach.

### **Wenn Sie die Anwendung von Refixia abbrechen**

Wenn Sie die Anwendung von Refixia abbrechen, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder gegenwärtige Blutungen hören möglicherweise nicht auf. Brechen Sie die Anwendung von Refixia nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen auf dieses Arzneimittel sind möglich.

Wenn plötzliche und schwere allergische Reaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) auftreten, muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Sie müssen sofort Ihren Arzt oder einen Notdienst kontaktieren, wenn Sie frühe Symptome einer allergischen Reaktion haben, wie:

- Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen
- Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atmen
- Engegefühl im Brustbereich
- Rötung und/oder Anschwellen der Lippen, der Zunge, des Gesichts oder der Hände
- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln oder Juckreiz
- blasse und kalte Haut, schneller Herzschlag und/oder Schwindelgefühl (niedriger Blutdruck).

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Refixia beobachtet:**

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Juckreiz (Pruritus)
- Hautreaktionen an der Injektionsstelle
- Übelkeit (Nausea)
- starke Müdigkeit.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit). Diese können schwerwiegend werden und möglicherweise lebensbedrohlich sein (anaphylaktische Reaktionen)
- Herzklopfen
- Hitzewallungen.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Neutralisierende Antikörper (Hemmkörper).

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Refixia aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Refixia nach dem auf dem Umkarton, und den Etiketten der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Refixia kann für einen Zeitraum von maximal 6 Monaten aus dem Kühlschrank genommen und bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert werden. Bitte vermerken Sie das Datum, an dem Refixia aus dem Kühlschrank genommen und bei Raumtemperatur gelagert wurde, auf dem Umkarton. Das neue Verfalldatum darf nie nach dem ursprünglich auf dem Umkarton genannten liegen. Wenn das Arzneimittel vor dem neuen Verfalldatum nicht verwendet wurde, sollte es entsorgt werden. Nach der Lagerung bei Raumtemperatur darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Verwenden Sie die Injektionslösung unverzüglich nach Rekonstitution. Wenn sie nicht sofort verwendet werden kann, verwenden Sie diese innerhalb von 24 Stunden, wenn sie in einem Kühlschrank bei 2°C – 8°C aufbewahrt wurde, und innerhalb von 4 Stunden, wenn sie außerhalb des Kühlschranks bei einer Maximaltemperatur von 30°C gelagert wurde.

Das Pulver in der Durchstechflasche sieht weiß bis gebrochen weiß aus. Verwenden Sie das Pulver nicht, falls sich die Farbe verändert hat.

Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos. Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung nicht, wenn Sie irgendwelche Teilchen oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Refixia enthält**

- Der Wirkstoff ist: Nonacog beta pegol (pegylierter menschlicher Gerinnungsfaktor IX (rDNA)). Jede Durchstechflasche Refixia enthält nominell 500 I.E., 1000 I.E. oder 2000 I.E. Nonacog beta pegol, was etwa 125 I.E./ml, 250 I.E./ml bzw. 500 I.E./ml nach Rekonstitution mit dem Histidin-Lösungsmittel entspricht.
- Die sonstigen Bestandteile im Pulver sind: Natriumchlorid, Histidin, Sucrose, Polysorbat 80, Mannitol, Natriumhydroxid und Salzsäure.
- Die Bestandteile des sterilisierten Lösungsmittels sind: Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure.

### **Wie Refixia aussieht und Inhalt der Packung**

- Refixia wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung angeboten (500 I.E., 1000 I.E. oder 2000 I.E. Pulver in einer Durchstechflasche und 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze, eine Kolbenstange mit Durchstechflaschen-Adapter – Einzelpackung).
- Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß und das Lösungsmittel ist klar und farblos.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **Hinweise zur Anwendung von Refixia**

Lesen Sie diese Anweisungen sorgfältig vor der Anwendung von Refixia.

Refixia wird als Pulver geliefert. Vor der Injektion muss es mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel ist eine Histidin-Lösung. Das rekonstituierte Produkt muss in Ihre Vene injiziert werden (intravenöse (i.v.) Injektion). Das Zubehör in dieser Packung wurde entwickelt, um Refixia zu rekonstituieren und zu injizieren.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster. Diese Artikel sind nicht in der Refixia Packung enthalten.

**Wenden Sie das Zubehör nicht ohne sachgerechtes Training durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an.**

**Waschen Sie stets Ihre Hände und vergewissern Sie sich, dass Ihre Umgebung sauber ist.**

Wenn Sie Arzneimittel zubereiten und direkt in eine Vene injizieren, ist es wichtig, **auf eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise zu achten**. Eine falsche Arbeitsweise kann Keime einbringen, die das Blut infizieren können.

**Öffnen Sie das Zubehör erst, wenn Sie bereit sind, dieses anzuwenden.**

**Verwenden Sie das Zubehör nicht mehr, wenn es fallengelassen wurde oder wenn es beschädigt ist.** Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

**Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.** Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. Das Verfalldatum ist auf dem Umkarton, der Durchstechflasche, dem Durchstechflaschen-Adapter und der Fertigspritze aufgedruckt.

**Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn Sie vermuten, dass es verunreinigt ist.** Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

**Entsorgen Sie keine der Gegenstände, bevor Sie die rekonstituierte Lösung injiziert haben.**

**Das Zubehör ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.**

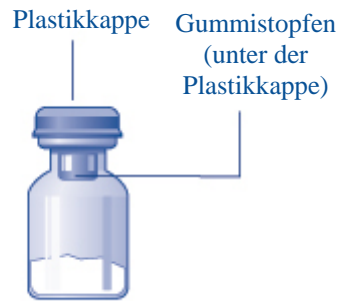
### **Inhalt**

Die Packung enthält:

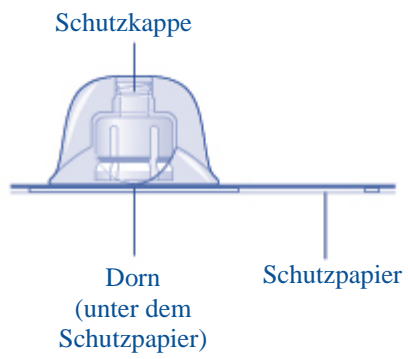
- 1 Durchstechflasche mit Refixia Pulver
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
- 1 Kolbenstange (liegt unter der Spritze)

# Übersicht

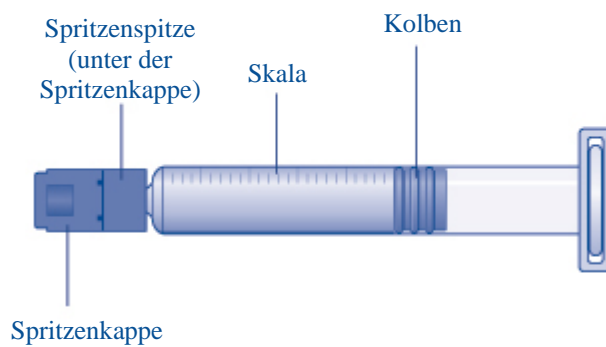
## Durchstechflasche mit Refixia Pulver



## Durchstechflaschen-Adapter



## Fertigspritze mit Lösungsmittel

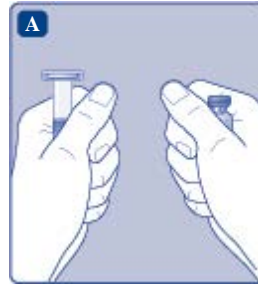


## Kolbenstange



### 1. Bereiten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vor



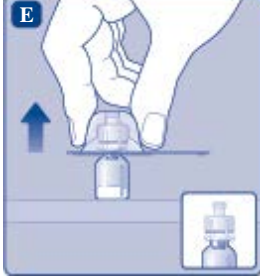
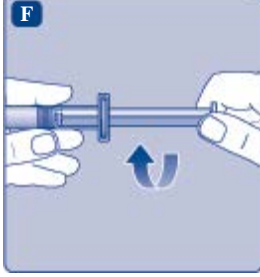
- **Entnehmen Sie die Anzahl der Refixia<sup>®</sup> Packungen, die Sie benötigen.**
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum.**
- **Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe** der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Produkt enthält.
- **Waschen Sie Ihre Hände** und trocknen Sie diese sorgfältig mit einem sauberen Handtuch oder an der Luft.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. **Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton.**
- **Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur.** Sie können dies tun, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände.
- **Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.**







- **Entfernen Sie die Plastikkappe** von der Durchstechflasche. **Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt.**
- **Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen** und lassen Sie ihn vor der Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen, um sicherzustellen, dass er so keimfrei wie möglich ist.





<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können.</b></li> </ul>	
<p><b>2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter.</b></li> </ul> <p><b>Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist.</b></p> <p><b>Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.</b> Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche.</b></li> <li>• <b>Drehen Sie die Schutzkappe um</b> und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein.</li> </ul> <p><b>Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen.</b></li> </ul> <p><b>Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.</b></p> <p><b>Heben Sie beim Entfernen der Schutzkappe nicht den Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.</b></p>	
<p><b>3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Greifen Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende und nehmen Sie sie aus dem Karton. <b>Berühren Sie weder die Seiten noch das Gewinde der Kolbenstange.</b> Wenn Sie die Seiten oder das Gewinde</li> </ul>	

<p>berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbinden Sie die Kolbenstange <b>sofort</b> mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Entfernen Sie die Spritzenkappe</b> von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht.</li> <li>• <b>Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe.</b> Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</li> </ul> <p><b>Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schrauben Sie die Fertigspritze fest</b> auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.</li> </ul>	
<p><b>4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg</b>, die Durchstechflasche nach unten gerichtet.</li> <li>• <b>Drücken Sie die Kolbenstange herunter</b>, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken</b> Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist.</li> </ul> <p><b>Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zur Schaumbildung führt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung.</b> Sie muss klar und farblos sein und keine Teilchen sollten sichtbar sein. <b>Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie Teilchen oder Verfärbungen bemerken.</b> Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.</li> </ul>	

**Es wird empfohlen, Refixia sofort nach Rekonstitution anzuwenden,** da das Arzneimittel möglicherweise nicht länger steril ist und Infektionen verursachen könnte, wenn es stehen gelassen wird.

**Wenn Sie die rekonstituierte Refixia Lösung nicht sofort anwenden können,** sollte sie innerhalb von 4 Stunden angewendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) gelagert wurde, und innerhalb von 24 Stunden, wenn sie in einem Kühlschrank (2°C – 8°C) gelagert wurde. Lagern Sie das rekonstituierte Produkt in der Durchstechflasche.

**Sie dürfen die rekonstituierte Refixia Lösung nicht einfrieren oder in der Spritze aufbewahren.**

**Bewahren Sie die rekonstituierte Refixia Lösung vor direktem Licht geschützt auf.**



Wenn Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche erfordert, wiederholen Sie die Schritte **A** bis **J** mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptoren und Fertigspritzen, bis Ihre benötigte Dosis erreicht wird.

- **Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt.**
- **Drehen Sie die Spritze** mit der Durchstechflasche auf den Kopf.
- **Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken, und lassen Sie diese sich** von alleine zurückbewegen, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt.
- **Ziehen Sie die Kolbenstange leicht nach unten,** um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.
- **Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.**

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche.

- **Tippen Sie leicht an die Spritze,** während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen.
- **Drücken Sie langsam die Kolbenstange,** bis alle Luftblasen verschwunden sind.



- **Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.**
- **Berühren Sie nicht die Spritzenspitze.** Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.



### 5. Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung

Refixia kann nun in Ihre Vene injiziert werden.

- Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung wie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Injizieren Sie langsam über einen Zeitraum von 1 bis 3 Minuten.
- Mischen Sie Refixia nicht mit anderen intravenösen Infusionen oder Arzneimitteln.

### Injektion von Refixia über nadellose Konnektoren für intravenöse (i.v.) Katheter

**Vorsicht:** Die Fertigspritze ist aus Glas und wurde entwickelt, um mit standardmäßigen Luer-Lock-Verbindungen kompatibel zu sein. Einige nadellose Konnektoren mit einem internen Dorn sind mit der Fertigspritze inkompatibel. Diese Inkompatibilität könnte die Verabreichung des Arzneimittels verhindern und/oder zu einer Beschädigung des nadellosen Konnektors führen.

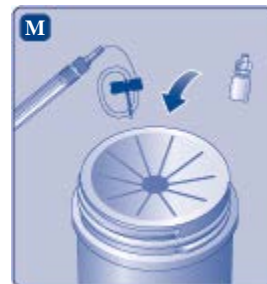
Injektion der Lösung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) wie einen zentralvenösen Katheter oder einen subkutanen Portkatheter:

- Wenden Sie eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise an. Befolgen Sie die Anweisungen für den vorschriftsmäßigen Gebrauch Ihres Konnektors und Ihres ZVKs in Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektion in einen ZVK erfordert möglicherweise die Verwendung einer sterilen 10-ml-Plastikspritze für das Aufziehen der rekonstituierten Lösung. Dies sollte direkt nach Schritt J getan werden.
- Wenn der Schlauch des ZVKs vor oder nach der Injektion von Refixia gespült werden muss, verwenden Sie Natriumchlorid 9 mg/ml Injektionslösung.

### Entsorgung

- **Entsorgen Sie nach der Injektion** jegliche ungebrauchte Refixia Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter sowie andere Abfallmaterialien **sicher** wie von Ihrem Apotheker angewiesen.

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.



**Nehmen Sie das Zubehör vor der Entsorgung nicht auseinander.**

**Verwenden Sie das Zubehör nicht wieder.**