

Refixia®

betanonacogue pegol

Fator IX de coagulação recombinante

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Refixia®

betanonacogue pegol (fator IX de coagulação recombinante)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Refixia® está disponível nas seguintes apresentações (frascos de dose única):

Refixia® 500 UI

1 frasco (tampa vermelha) com pó liofilizado (500 UI) + 1 seringa preenchida com 4 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco

Refixia® 1000 UI

1 frasco (tampa verde) com pó liofilizado (1000 UI) + 1 seringa preenchida com 4 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco

Refixia® 2000 UI

1 frasco (tampa amarela) com pó liofilizado (2000 UI) + 1 seringa preenchida com 4 mL de diluente + 1 haste do êmbolo + 1 adaptador de frasco

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Refixia® 500 UI:

Cada frasco do pó liofilizado contém 500 UI de betanonacogue pegol (aproximadamente 125 UI/mL após reconstituição).

Refixia® 1000 UI:

Cada frasco do pó liofilizado contém 1000 UI de betanonacogue pegol (aproximadamente 250 UI/mL após reconstituição).

Refixia® 2000 UI:

Cada frasco do pó liofilizado contém 2000 UI de betanonacogue pegol (aproximadamente 500 UI/mL após reconstituição).

Excipientes:

Pó: cloreto de sódio, histidina, sacarose, polissorbato 80, manitol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

Diluente: histidina, água para injetáveis, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

O betanonacogue pegol (fator IX de coagulação recombinante) é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Refixia® (betanonacogúe pegol) é um medicamento que contém fator IX de coagulação recombinante derivado de DNA, indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX) para:

- Tratamento sob demanda;
- Manejo do sangramento em cirurgias;
- Profilaxia.

Limitação de uso:

Refixia® não é indicado para indução de tolerância imune em pacientes com hemofilia B.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de estudos clínicos incluiu um estudo de fase 1 e cinco estudos multicêntricos não controlados de fase 3. Todos os pacientes tinham hemofilia B grave (nível de fator IX < 1%) ou moderada com nível de fator IX \leq 2%.

Vale ressaltar que a taxa anualizada de sangramento (TAS) não é comparável entre diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

Profilaxia:

Cento e um pacientes previamente tratados e pacientes não tratados previamente em todas as faixas etárias foram tratados com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg, sendo que 40 (40%) desses pacientes não apresentaram episódios de sangramento (veja os detalhes abaixo).

- Estudo pivotal

O estudo pivotal incluiu 74 pacientes adolescentes (13 - 17 anos) e adultos (18 - 65 anos) previamente tratados (PTPs). O estudo incluiu um braço de tratamento aberto sob demanda com tratamento por aproximadamente 28 semanas e dois braços de tratamento de profilaxia com randomização simples-cega para 10 UI/kg ou 40 UI/kg uma vez por semana por aproximadamente 52 semanas. Ao comparar os tratamentos com 10 UI/kg e 40 UI/kg, a taxa anualizada de sangramento para pacientes no braço de 40 UI/kg foi 49% menor do que a taxa de sangramento (IC 95%: 5%;73%) para pacientes no braço de 10 UI/kg ($p < 0,05$).

A mediana (IQR) da TAS geral em pacientes (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 TAS traumática foi de 0,00 (0,00; 2,05), a TAS articular foi de 0,97 (0,00; 2,07) e a TAS espontânea foi de 0,00 (0,00; 0,99).

Nesse estudo pivotal em pacientes adolescentes e adultos, houve 70 episódios de sangramentos em 16 dos 29 pacientes no braço de profilaxia de 40 UI/kg. A taxa de sucesso geral para o manejo destes sangramentos foi de 97,1% (67 de 69 sangramentos avaliados). Um total de 69 (98,6%) dos 70 episódios de sangramento foram tratados com uma única injeção. Os episódios de sangramento foram tratados com 40 UI/kg de Refixia® para sangramentos leves ou moderados.

Em 29 pacientes adultos e adolescentes tratados, 13 pacientes com 20 articulações alvo foram tratados por um ano com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg. Dezoito dessas 20 articulações (90%) não eram mais consideradas articulações alvo no final do estudo.

Tratamento sob demanda:

No estudo pivotal, houve um braço não randomizado em que 15 pacientes foram tratados em um regime sob demanda com 40 UI/kg para sangramentos leves ou moderados e 80 UI/kg para sangramentos graves. A taxa de sucesso geral (definida como “excelente” ou “boa”) para o tratamento de sangramentos foi de 95%, com 98% dos sangramentos tratados com uma ou duas injeções.

População pediátrica:

- Pacientes previamente tratados (PTPs)

A eficácia e a segurança de Refixia® para profilaxia e tratamento de sangramentos foram avaliadas em um estudo de fase 3 aberto, de braço único e não controlado. Na fase principal do estudo pediátrico de PTP, 25 pacientes inicialmente incluídos com 0 a 12 anos de idade receberam administração profilática de rotina de 40 UI/kg de Refixia® uma vez por semana durante 52 semanas. Os pacientes foram estratificados em duas faixas etárias: 12 pacientes tinham de 0 a 6 anos e 13 pacientes tinham de 7 a 12 anos no momento da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Vinte e dois pacientes continuaram na fase de extensão e, desses, 12 pacientes tiveram até 8 anos de tratamento profilático de rotina. Devido à longa duração do estudo, vários pacientes cruzaram as faixas etárias e 10 pacientes que foram inicialmente incluídos como ≤ 6 anos também contribuíram para a faixa etária de 7 a 12 anos. Os principais resultados de eficácia em pacientes ≤ 12 anos, separados por fase principal e de extensão, estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa anualizada de sangramento (TAS) no estudo PTP pediátrico - Fase principal e de extensão - faixas etárias reais

Idade do paciente	Fase principal		Fase de extensão	
	≤ 6 anos N=12	7 - 12 anos N=14	≤ 6 anos N=10	7 - 12 anos N=20
Período médio de tratamento (anos)	0,86	0,92	2,39	3,09
TAS total Média estimada de Poisson (IC 95%)	0,97 (0,50; 1,89)	2,10 (1,34; 3,30)	1,05 (0,65; 1,69)	0,58 (0,21; 1,64)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00; 1,99)	2,00 (0,00; 3,02)	0,00 (0,00; 1,65)	0,15 (0,00; 1,29)

*Alguns pacientes contribuíram para ambas as faixas etárias.

Considerando a fase principal e a fase de extensão do estudo em conjunto, a mediana geral/estimativa de Poisson da TAS foi de 0,55/1,02 (IC 95%: 0,68; 1,54) em pacientes ≤ 6 anos e 0,52/0,84 (IC 95%: 0,41; 1,75) em pacientes de 7 a 12 anos. A mediana/estimativa de Poisson da TAS foi de 0/0,2 (IC 95%: 0,09; 0,47) e 0/0,23 (IC 95%: 0,05; 0,96) para sangramentos espontâneos, bem como 0,53/0,82 (IC 95%: 0,55; 1,23) e 0,33/0,56 (IC 95%: 0,25; 1,27) para sangramentos traumáticos em pacientes ≤ 6 anos e pacientes de 7 a 12 anos, respectivamente. O sucesso do tratamento (definido como resposta “excelente” ou “boa”) foi concluído em 88,6% e 93,7% dos episódios de sangramento que ocorreram durante a profilaxia em pacientes ≤ 6 anos e pacientes de 7 a 12 anos, respectivamente. Cinco dos 25 pacientes (20%) não apresentaram sangramento ao longo do estudo. O consumo médio anual para profilaxia foi de 2.208,6 (DP: 78,8) UI/kg e 2.324,8 (DP: 83,3) UI/kg para pacientes ≤ 6 anos e pacientes de 7 a 12 anos, respectivamente. Dois pacientes tinham articulações alvo no período basal, que foram consideradas resolvidas durante a fase principal. Nenhum dos pacientes desenvolveu novas articulações alvo durante o estudo.

- Pacientes não tratados previamente (PUPs)

A eficácia e a segurança de Refixia® para profilaxia e tratamento de sangramentos foram avaliadas em um estudo de fase 3 aberto, multicêntrico, de braço único e não controlado. Na fase principal do estudo pediátrico PUP, 47 dos 50 pacientes com menos de 6 anos de idade receberam 40 UI/kg uma vez por semana e 38 pacientes continuaram na fase de extensão. Os principais resultados de eficácia separados por fase principal e de extensão estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Taxa anualizada de sangramento (TAS) no estudo pediátrico PUP - Fase principal e de extensão

	Fase principal N = 47	Fase de extensão N = 38
Período médio de tratamento (anos)	0,75	2,23

TAS total		
Média estimada de Poisson (IC 95%)	0,82 (0,34 ; 1,98)	0,58 (0,35 ; 0,96)
Mediana (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,00 (0,00 ; 0,88)

A mediana da TAS foi 0 para episódios de sangramento espontâneo, traumático e articular. Para as fases principal e de extensão dos estudos, a mediana/estimativa de Poisson da TAS foi de 0,25/0,65 (IC 95%: 0,34; 1,25) para PUPs em profilaxia. As TASs estimadas de Poisson para sangramentos espontâneos e traumáticos foram de 0,14 (IC 95%: 0,05; 0,43) e 0,2 (IC 95%: 0,05; 0,81) durante todo o período do estudo, respectivamente (a mediana das TASs foi 0 para ambos). 46,8% dos PUPs não apresentaram nenhum evento de sangramento. Nenhum dos pacientes pediátricos desenvolveu articulação alvo no estudo. A taxa de sucesso geral (definida como “excelente” ou “boa”) para o tratamento de sangramentos em pacientes não tratados previamente foi de 96% (135 de 140). Dos 140 sangramentos tratados observados em 34 (68%) dos 50 pacientes, 124 (89%) dos sangramentos foram resolvidos com uma injeção e 13 (9%) dos sangramentos foram resolvidos com duas injeções de Refixia®.

Eficácia hemostática geral:

Os episódios de sangramento foram tratados com Refixia® na dose de 40 UI/kg para sangramentos leves ou moderados ou 80 UI/kg para sangramentos graves, sendo que um sangramento foi avaliado como grave. Uma avaliação geral da eficácia hemostática foi realizada pelo paciente ou cuidador (para tratamento domiciliar) ou pelo investigador do centro do estudo (para tratamento sob supervisão de um profissional de saúde) usando uma escala de 4 pontos de “excelente”, “boa”, “moderada” ou “ruim”. A taxa de sucesso geral (definida como “excelente” ou “boa”) para o tratamento de sangramentos em pacientes previamente tratados foi de 92% (626 de 683). Dos 677 sangramentos tratados observados em 84 (80%) dos 105 pacientes, 590 (86%) dos sangramentos foram resolvidos com uma injeção e 70 (10%) dos sangramentos foram resolvidos com duas injeções de Refixia®.

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

Cirurgia:

Três estudos, dos quais um foi dedicado à cirurgia, incluíram no total 15 procedimentos cirúrgicos maiores e 26 procedimentos cirúrgicos menores (pacientes com idades entre 13 e 56 anos). O efeito hemostático de Refixia® durante a cirurgia foi confirmado com uma taxa de sucesso de 100% nos 15 procedimentos cirúrgicos maiores dos estudos. Todos os procedimentos cirúrgicos menores avaliados foram realizados com sucesso.

Em outro estudo dedicado à cirurgia, a análise de eficácia incluiu 13 procedimentos cirúrgicos maiores realizados em 13 pacientes adultos e adolescentes previamente tratados. Os procedimentos incluíram 9 cirurgias ortopédicas, 1 gastrointestinal e 3 cirurgias na cavidade oral. Os pacientes receberam uma injeção pré-operatória de 80 UI/kg no dia da cirurgia e, no pós-operatório, injeções de 40 UI/kg. Uma dose pré-operatória de 80 UI/kg de Refixia® foi eficaz e nenhum paciente precisou de doses adicionais no dia da cirurgia. No período pós-operatório, do 1º ao 6º dia e do 7º ao 13º dia, a mediana do número de doses adicionais de 40 UI/kg administradas foi de 2,0 e 1,5, respectivamente. O consumo médio total de Refixia® durante e após a cirurgia foi de 241 UI/kg (intervalo: 81 - 460 UI/kg).

Populações especiais:

- Pessoas idosas:

Estudos clínicos de Refixia® não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens.

Referências:

- Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gürsel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, Oldenburg J, Walsh CE, Negrier C; paradigm 2 Investigators.

Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3880-6. doi: 10.1182/blood-2014-05-573055. Epub 2014 Sep 26.

- Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, Mahlangu J, Mancuso ME, Matsushita T, Négrier C, Clausen WHO, Ehrenforth S, Young G. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: Pooled data from the paradigm™ trials. *Haemophilia*. 2018 Nov;24(6):911-920. doi: 10.1111/hae.13608. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30248217.

- Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, Giangrande P, Giermasz A, Mancuso ME, Serban M, Tsay W, Mahlangu JN. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1):67-76. doi: 10.1111/hae.13041. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27480487.

- Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, Mahlangu J, Mauser-Bunschoten EP, Négrier C, Oldenburg J, Patiroglu T, Santagostino E, Tehranchi R, Zak M, Karim FA. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). *Thromb Res*. 2016 May;141:69-76. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.030. Epub 2016 Mar 2.

- Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e267-74. doi: 10.1111/hae.12995. Epub 2016 Jun 28.

- Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, Persson P, Rangarajan S, Santagostino E. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost*. 2016 Aug;14(8):1521-9. doi: 10.1111/jth.13360. Epub 2016 Jun 22.

- Carcao M, Kearney S, Lu MY, Taki M, Rubens D, Shen C, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. *Thromb Haemost*. 2020 May;120(5):737-746. doi: 10.1055/s-0040-1709521. Epub 2020 May 5.

- Chan AK, Alamelu J, Barnes C, Chuansumrit A, Garly ML, Meldgaard RM, Young G. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jul 29;4(7):1101-1113. doi: 10.1002/rth2.12412. eCollection 2020 Oct.

- Négrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2695-701. doi: 10.1182/blood-2011-02-335596. Epub 2011 May 9.

- Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2305-12. doi: 10.1111/jth.12000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Refixia® apresenta como princípio ativo o betanonacog pegol, um análogo recombinante do fator IX de coagulação humano (rFIX) purificado conjugado com a molécula de polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa. A potência (UI) é determinada usando o teste de coagulação de um estágio da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de Refixia® é de aproximadamente 144 UI/mg de proteína.

Nenhum aditivo de origem humana ou animal é utilizado na cultura celular, purificação, conjugação ou formulação de Refixia®.

• Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Refixia® é um fator IX humano recombinante purificado (rFIX) com um polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa conjugado à proteína. O peso molecular médio do Refixia® é de aproximadamente 98 kDa e o peso molecular da porção proteica isolada é de 56 kDa. Após a ativação do Refixia®, o peptídeo de ativação, incluindo a porção de polietilenoglicol de 40 kDa, é clivado, deixando a molécula nativa do fator IX ativado.

O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única. É um fator de coagulação dependente de vitamina K e é sintetizado no fígado. O fator IX é ativado pelo fator XIa e pelo complexo fator VII/fator tecidual. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina então converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo é formado. A hemofilia B é um distúrbio da coagulação sanguínea hereditário ligado ao cromossomo X, que leva à diminuição dos níveis de fator IX e resulta em sangramento profuso nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Por meio da terapia de reposição, os níveis plasmáticos de fator IX são aumentados, permitindo assim a correção temporária da deficiência do fator e a correção das tendências de sangramento.

• Propriedades Farmacocinéticas

Refixia® tem uma meia-vida prolongada em comparação com o fator IX não modificado. Todos os estudos farmacocinéticos com Refixia® foram conduzidos em pacientes previamente tratados com hemofilia B (fator IX \leq 2%). A análise de amostras plasmáticas foi conduzida usando o ensaio de coagulação de um estágio.

Os parâmetros farmacocinéticos em estado de equilíbrio de adolescentes e adultos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos em estado de equilíbrio de Refixia® (40 UI/kg) em PTPs adolescentes e adultos (média geométrica (CV%))

Parâmetro Farmacocinético	13 - 17 anos N = 3	\geq 18 anos N = 6
Meia-vida ($t_{1/2}$) (horas)	103 (14)	115 (10)
Recuperação Incremental (IR) (UI/mL por UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Área sob a curva (AUC) _{0-168h} (UI*horas/mL)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (mL/hora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tempo médio de residência (MRT) (horas)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribuição (V _{ss}) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
Atividade do fator IX 168 h após dosagem (UI/mL)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = clearance ajustado ao peso corporal; Recuperação incremental = recuperação incremental 30 min após a dosagem; Volume de distribuição = volume de distribuição ajustado ao peso corporal em estado de equilíbrio; CV = coeficiente de variação.

Todos os pacientes avaliados na sessão de farmacocinética no estado de equilíbrio tinham níveis de atividade do fator IX acima de 0,24 UI/mL 168 horas após a administração da dose semanal de 40 UI/kg.

Os parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia® estão listados por idade na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos de dose única de Refixia® (40 UI/kg) em PTPs por idade (média geométrica (CV%))

Parâmetro Farmacocinético	0 - 6 anos N = 12	7 - 12 Anos N = 13	13 - 17 anos N = 3	\geq 18 anos N = 6
Meia-vida ($t_{1/2}$) (horas)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Recuperação incremental (IR) (UI/mL por UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Área sob a curva (AUC) _{inf}	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)

(UI*h/mL)				
Clearance (CL) (mL/hora/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Tempo médio de residência (MRT) (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 dosagem (UI/mL)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = clearance ajustado ao peso corporal; Recuperação incremental = recuperação incremental 30 min após a dosagem; Volume de distribuição = volume de distribuição ajustado ao peso corporal em estado de equilíbrio; CV = coeficiente de variação.

Como esperado, o clearance ajustado ao peso corporal em pacientes pediátricos e adolescentes foi maior em comparação aos adultos. Nenhum ajuste de dose foi necessário para pacientes pediátricos ou adolescentes em estudos clínicos.

Os níveis médios mínimos em estado de equilíbrio são apresentados na Tabela 5, com base em todas as medições pré-dose realizadas a cada 8 semanas para todos os pacientes em uma dose semanal de 40 UI/kg.

Tabela 5: Média dos níveis mínimos* de Refixia® (40 UI/kg) em estado de equilíbrio

	0 - 6 anos N = 12	7 - 12 anos N = 13	13 - 17 anos N = 9	18 - 65 anos N = 20
Média estimada do fator IX em UI/mL em níveis mínimos (IC de 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 de fator IX = atividade do fator IX medida antes da próxima dose semanal (5 a 10 dias após a dose) em estado de equilíbrio.

A farmacocinética foi investigada em 16 pacientes adultos e adolescentes, dos quais 6 tinham peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 kg/m²) e 10 estavam acima do peso (IMC de 25 a 29,9 kg/m²). Não houve diferenças aparentes nos perfis farmacocinéticos entre os pacientes com peso normal e com sobrepeso.

No estudo pediátrico de PTP, os níveis médios mínimos de fator IX no estado de equilíbrio estavam dentro da faixa de hemofilia leve (ou seja, 0,05 - 0,4 UI/mL), independentemente da idade.

No estudo pediátrico PUP, a média estimada do nível mínimo em estado de equilíbrio foi de 0,15 UI/mL em pacientes < 6 anos de idade, ou seja, dentro da faixa de hemofilia leve.

• Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de neurotoxicidade em animais jovens foi conduzido para avaliar a neurotoxicidade potencial de Refixia® quando administrado pela via intravenosa a 120 – 1.200 UI/kg/duas vezes por semana em ratos machos imaturos de 3 a 13 semanas de idade (o que corresponde a 2 a 16 anos de idade em humanos), seguido por um período sem tratamento de 13 semanas. As doses foram de 6 a 60 vezes maiores do que a dose clínica semanal de 40 UI/kg. O PEG foi detectado por coloração imuno-histoquímica no plexo coroide, na hipófise, nos órgãos circunventriculares e em neurônios motores cranianos. A dosagem de Refixia® em ratos jovens não resultou em nenhum efeito funcional ou patológico, conforme medido por testes neurocomportamentais/neurocognitivos, incluindo atividade motora, função sensorial, aprendizado e memória, bem como crescimento, maturação sexual e fertilidade.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos, foram observados tremores corporais leves e transitórios 3 horas após a dose, que diminuíram em 1 hora. Esses tremores corporais foram observados em doses de Refixia® (3.750 UI/kg), que eram mais de 90 vezes superiores à dose recomendada para humanos (40 UI/kg). Nenhum mecanismo por trás dos tremores foi identificado. Os tremores não foram relatados nos estudos clínicos.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, o PEG de 40 kDa foi detectado por coloração imuno-histoquímica em células epiteliais do plexo coroide no cérebro. Esse achado não foi associado a danos nos tecidos ou sinais clínicos anormais.

Os dados não clínicos não revelam nenhuma preocupação para os seres humanos com base na farmacologia de segurança convencional e nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos.

Em estudos de distribuição e excreção em camundongos e ratos, a porção de PEG de 40 kDa do Refixia® foi amplamente distribuída e eliminada dos órgãos, e excretada via plasma na urina (42 - 56%) e nas fezes (28 - 50%). Com base em dados modelados usando meias-vidas terminais observadas (15 a 49 dias) em estudos de distribuição em tecidos de ratos, a porção de PEG de 40 kDa atingirá níveis de estado de equilíbrio em todos os tecidos humanos dentro de 1 a 4,5 anos de tratamento.

As proporções de exposição ao PEG no plexo coroide, medidas em animais no Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis (NOAEL) versus a exposição clínica prevista ao PEG, variaram de 5 vezes no estudo de neurotoxicidade em ratos jovens a 6 vezes no estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas em ratos adultos.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de Refixia® ou estudos para determinar os efeitos de Refixia® na genotoxicidade, fertilidade, desenvolvimento ou reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Refixia® é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou aos seus excipientes ou reação alérgica conhecida a proteínas de hamster, vide item “COMPOSIÇÃO”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade alérgicas são possíveis com Refixia®. O produto contém vestígios de proteínas de hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os pacientes devem ser aconselhados a interromper imediatamente a utilização do medicamento e a entrar em contato com o seu médico. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sinais de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária generalizada, erupção cutânea, aperto no peito, respiração ofegante, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.

• Inibidores

Após tratamento repetido com produtos de fator IX de coagulação humana, os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) que devem ser quantificados em Unidades de Bethesda (BU) usando testes biológicos apropriados.

Existem relatos na literatura mostrando uma correlação entre a ocorrência de inibidor do fator IX e reações alérgicas. Portanto, pacientes com reações alérgicas devem ser avaliados quanto à presença de um inibidor. Deve-se notar que os pacientes com inibidores do fator IX podem apresentar um risco aumentado de anafilaxia com a exposição subsequente ao fator IX.

Devido ao risco de reações alérgicas com produtos de fator IX, as administrações iniciais de fator IX devem, de acordo com o julgamento do médico, ser realizadas sob observação médica, onde cuidados médicos adequados para reações alérgicas podem ser fornecidos.

No caso de níveis residuais de atividade do fator IX, existe o risco de interferência ao realizar o ensaio Bethesda modificado de Nijmegen para teste de inibidor. Portanto, uma etapa de pré-aquecimento ou lavagem é recomendada para garantir a detecção de inibidores de baixo título.

• Tromboembolismo

Devido ao risco potencial de complicações tromboembólicas, a observação clínica com relação a sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo deve ser iniciada com testes biológicos apropriados ao

administrar este produto em pacientes com doença hepática, no pós-operatório, a recém-nascidos ou a pacientes com risco de fenômenos trombóticos ou coagulação intravascular disseminada (CIVD). Em cada uma dessas situações, o benefício do tratamento com Refixia® deve ser ponderado em relação ao risco dessas complicações.

• **Síndrome nefrótica**

Síndrome nefrótica foi relatada após terapia de indução de tolerância imune com produtos de fator IX em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX, frequentemente com um histórico de reações alérgicas ao fator IX. A segurança e a eficácia do uso de Refixia® para indução de tolerância imune não foram estabelecidas.

• **Evento cardiovascular**

Em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator IX pode aumentar o risco cardiovascular.

• **Complicações relacionadas ao cateter**

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central, o risco de complicações relacionadas ao cateter, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local, deve ser considerado.

• **Teor de sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, portanto, é essencialmente “livre de sódio”. No caso de tratamento com vários frascos, o teor total de sódio deve ser levado em consideração.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com fator IX. Com base na rara ocorrência de hemofilia B em mulheres, não há experiência com o uso do fator IX durante a gravidez e amamentação. Portanto, somente se claramente indicado, o fator IX deve ser usado durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou do cirurgião-dentista.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas são aplicáveis tanto para crianças como adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

Refixia® possui influência insignificante ou nenhuma influência na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Atenção: Contém sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações do fator IX de coagulação humano recombinante com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fechado (antes do uso):

Refixia® deve ser armazenado em geladeira (entre 2 °C e 8 °C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original (cartucho) para proteger da luz.

Antes do uso, Refixia® tem validade de 24 meses (2 anos) a partir da data de fabricação e até a data de validade declarada no rótulo quando armazenado em geladeira.

Durante o período de validade, Refixia® também pode ser armazenado, por um único período, sob temperatura ambiente (até 30 °C) por um período máximo de 6 meses.

Uma vez que o medicamento for retirado da geladeira, ele não deve voltar a ser armazenado sob refrigeração.

Anote a data em que o medicamento foi retirado da geladeira no cartucho.

Após a reconstituição:

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 24 horas se armazenado em geladeira (2 °C a 8 °C) e 4 horas se armazenado em temperatura ambiente (≤ 30 °C) protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento e as condições antes do uso são de responsabilidade dos pacientes. Se necessário, o medicamento reconstituído pode ser armazenado por no máximo 4 horas em temperatura ambiente (≤ 30 °C) ou 24 horas em geladeira (2 °C a 8 °C).

Armazene o medicamento reconstituído dentro do frasco.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A data de validade se refere ao último dia do mês indicado na embalagem do medicamento.

Não usar Refixia® após o final do período de 6 meses no armazenamento em temperatura ambiente ou após a data de validade declarada no frasco, o que ocorrer primeiro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Refixia® se apresenta como um pó liofilizado branco ou esbranquiçado.

O diluente presente na seringa deve estar límpido e incolor.

Após a reconstituição a solução deve ser límpida e incolor a levemente amarela, sem partículas visíveis.

Não use a solução se estiver turva ou houver partículas. Armazene a solução reconstituída no frasco.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seringas e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Refixia® deve ser administrado como infusão intravenosa após reconstituição do pó com o diluente presente na seringa.

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

Monitoramento do tratamento

O monitoramento de rotina dos níveis de atividade do fator IX para fins de ajuste de dose não é necessário. No programa de ensaio clínico, não foi realizado ajuste de dose. Níveis mínimos médios do fator IX em estado de equilíbrio $\geq 15\%$ foram observados para todas as faixas etárias, ver seção 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas para mais detalhes.

Devido à interferência do polietilenoglicol (PEG) no ensaio de coagulação de um estágio com vários reagentes TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), recomenda-se o uso de um ensaio cromogênico quando for necessário monitoramento. Se um ensaio cromogênico não estiver disponível, recomenda-se usar um ensaio de coagulação de um estágio com um reagente TTPa qualificado para uso com Refixia®. Para produtos de fator de ação prolongada modificados, sabe-se que os resultados do ensaio de coagulação de um estágio são altamente dependentes do reagente TTPa e do padrão de referência usados. Para Refixia®, alguns reagentes causarão subestimação (30 – 50%), enquanto a maioria dos reagentes contendo sílica causará superestimação severa da atividade do fator IX (mais de 400%). Portanto, reagentes à base de sílica devem ser evitados. O uso de um laboratório de referência é recomendado quando um ensaio cromogênico ou um ensaio de coagulação de um estágio qualificado não está disponível localmente.

Posologia

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas ao padrão atual da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

Profilaxia

Para uso profilático, a dose recomendada é de 40 UI/kg de peso corporal, uma vez por semana. Ajustes de doses e intervalos de administração podem ser considerados com base nos níveis de fator IX alcançados e na tendência individual de sangramento. Os níveis mínimos alcançados com o regime posológico semanal de 40 UI/kg estão resumidos na seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** – Propriedades farmacocinéticas.

Os pacientes em profilaxia que esquecerem uma dose são aconselhados a tomá-la assim que se lembrarem e, a partir daí, continuar com o esquema posológico usual de uma vez por semana. Uma dose duplicada deve ser evitada.

Tratamento sob demanda

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da localização e gravidade do sangramento, consulte a Tabela 6 para orientação de dosagem em episódios de sangramento.

Tabela 6: Tratamento de episódios de sangramento com Refixia®

Grau de hemorragia	Dose recomendada UI/kg de Refixia®	Recomendações de dosagem
Hemartrose precoce, sangramentos musculares ou sangramentos orais	40	Uma dose única é recomendada.
Hemartrose mais extensa ou hematoma		
Hemorragias graves ou potencialmente fatais	80	Doses adicionais de 40 UI/kg podem ser administradas.

Cirurgias

A dose e os intervalos de dose para cirurgia dependem do procedimento e da prática local. As recomendações gerais são fornecidas na Tabela 7.

Tabela 7: Tratamento em cirurgia com Refixia®

Tipo de procedimento cirúrgico	Dose recomendada UI/kg de peso corporal	Recomendações de dosagem
Pequenas cirurgias, incluindo extração dentária	40	Doses adicionais podem ser fornecidas se necessário.
Cirurgias de grande porte	80	Dose pré-operatória.

	40	<p>Doses repetidas de 40 UI/kg (em intervalos de 1 - 3 dias) na primeira semana após a cirurgia podem ser administradas.</p> <p>Devido à meia-vida longa de Refixia®, a frequência da dose no cenário pós-cirúrgico pode ser estendida para uma vez por semana após a primeira semana até que o sangramento pare e a cicatrização seja atingida.</p>
--	----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Populações especiais

- População pediátrica:

As recomendações de dose para crianças são as mesmas da população adulta (para mais detalhes sobre a população pediátrica veja a seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas e Propriedades farmacocinéticas”).

- Pessoas idosas:

A dose em pessoas idosas com até 65 anos deve seguir o mesmo padrão da dose na população adulta geral. Estudos clínicos de Refixia® não incluíram quantidade suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens.

Método de administração

A administração deve ser realizada apenas pela via intravenosa. Será necessário um kit de administração (escalpe – tubo e agulha com asas e protetor), lenço estéril umedecido em álcool, gaze e curativo. Esses produtos não estão incluídos na embalagem de Refixia®.

Use sempre uma técnica asséptica.

Refixia® é administrado por injeção intravenosa em bolus durante vários minutos após a reconstituição do pó com o solvente histidina. A velocidade de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do paciente até uma velocidade máxima de infusão de 4 mL/min.

Antes de realizar a administração, verifique o aspecto da solução reconstituída (vide item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”). A solução deve estar incolor a levemente amarela e sem partículas visíveis.

As instruções completas de como realizar a reconstituição e administração do produto estão no item “INSTRUÇÕES DE USO” ao final dessa bula.

No caso de autoadministração ou administração pelo cuidador, é necessário treinamento apropriado.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou reconstituído com soluções injetáveis que não sejam o diluente histidina fornecido na embalagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e ardor no local da infusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, hipotensão, letargia, náusea, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômito, sibilo) foram raramente observadas com produtos de 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 estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Síndrome nefrótica foi relatada após tentativa de indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e histórico de reação alérgica.

Foi muito raramente observado o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína de hamster com reações de hipersensibilidade relacionadas.

Os pacientes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se tais inibidores ocorrerem, a condição se manifestará como uma resposta clínica insuficiente. Nesses casos, recomenda-se o contato com um centro especializado em hemofilia.

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos após a administração de produtos de fator IX, com maior risco para preparações de baixa pureza. O uso de produtos de fator IX de baixa pureza tem sido associado a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. O uso de produtos de fator IX de alta pureza, como Refixia®, raramente está associado a tais reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a Classificação de Sistemas e Órgãos do MedDRA (SOC e nível de termo preferido).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Um total de 115 pacientes previamente tratados (PTPs) e 50 pacientes não tratados previamente (PUPs) com hemofilia B moderada ou grave foram expostos a Refixia® por um total de 434 pacientes-ano nos ensaios clínicos concluídos e em andamento.

Tabela 8: Frequência de reações adversas em ensaios clínicos

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Inibição do fator IX	Comum*
Distúrbios do sistema imunitário	Reação anafilática	Comum*
	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitações	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido**	Comum
	Erupção cutânea	Comum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga	Comum
	Rubor	Incomum
	Reações no local da injeção***	Comum

*Frequência baseada na ocorrência do ensaio em PUP (N = 50).

**Prurido inclui o termo “prurido” e “prurido do ouvido”.

***As reações no local da injeção incluem dor no local da injeção, dor no local da infusão, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção.

Descrição das reações adversas selecionadas

A inibição do fator IX e as reações anafiláticas não foram observadas em PTPs e, portanto, as frequências são baseadas em um estudo de PUPs em andamento com 50 pacientes. Neste estudo, a inibição do fator IX ocorreu em 4/50 (8%) e a reação anafilática ocorreu em 1/50 (2%) categorizando esses eventos como comuns. O caso com reação anafilática ocorreu em um paciente que também desenvolveu inibidores do fator IX.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às dos adultos.

Considerações neurológicas

A administração em animais de doses repetidas de Refixia® demonstraram acúmulo de PEG no plexo coróide, hipófise, órgãos circunventriculares e neurônios motores cranianos (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). As potenciais implicações clínicas desses achados em animais são desconhecidas.

Nos estudos pediátricos, 47 PUPs e 25 PTPs recebendo profilaxia de rotina em doses semanais de 40 UI/kg de Refixia® foram acompanhados quanto a reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central por 6 e 8 anos, respectivamente. A duração mediana do acompanhamento de reações adversas nos estudos de PUP e PTP foi de 2 e 7 anos, respectivamente. Além disso, exames neurológicos foram realizados prospectivamente em 44 PUPs e 17 PTPs com mediana de acompanhamento de 2 anos, e avaliações neurocognitivas foram realizadas prospectivamente em 38 PUPs e 16 PTPs com acompanhamento mediano de 1 ano.

Embora nenhuma implicação clínica clara dos achados em animais seja conhecida e nenhum sinal clínico claro de segurança neurológica ou neurocognitiva tenha surgido, o médico deve considerar a vulnerabilidade do paciente quanto ao comprometimento cognitivo, como em bebês e crianças que têm cérebros ainda em desenvolvimento, ou em pacientes que tenham déficit cognitivo. Fatores como duração do uso, dose cumulativa, idade do paciente e comorbidades que podem aumentar o risco de eventos adversos neurológicos e/ou neurocognitivos devem ser considerados ao prescrever Refixia®.

Relate reações adversas neurocognitivas e neurológicas.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso de Refixia®. Devido ao fato dessas reações serem relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: Desenvolvimento de inibidor de fator IX.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdoses de até 169 UI/kg foram relatadas em estudos clínicos. Não foram relatados sintomas associados a superdoses com o fator IX.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0041

Produzido por (pó):

Novo Nordisk A/S
Gentofte, Dinamarca

Produzido por (diluyente):

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemanha

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

**USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/10/2023.



Refixia® é uma marca de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2023
Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Refixia®

LEIA ESTAS INSTRUÇÕES CUIDADOSAMENTE ANTES DE USAR REFIXIA®

Refixia® é fornecido em pó. Antes da infusão (administração) deve ser misturado (reconstituído) com o diluente líquido fornecido na seringa. O diluente líquido é uma solução de histidina. O Refixia® após misturado deve ser infundido na sua veia (administração intravenosa). Os itens dessa embalagem foram projetados para misturar e infundir Refixia®.

Você também vai precisar de um kit de administração (escalpe – tubo e agulha com asas e protetor), lenço estéril umedecido em álcool, gaze e curativo. **ESSES PRODUTOS NÃO ESTÃO INCLUÍDOS NA EMBALAGEM.**

Não tente fazer a infusão sem treinamento adequado do seu médico ou enfermeiro.

Sempre lave as mãos e garanta que a área ao seu redor esteja limpa.

Quando você prepara e infunde medicamentos diretamente na veia, é importante **usar uma técnica limpa e livre de germes (asséptica)**. A técnica incorreta pode introduzir germes que podem infectar o sangue.

Não abra a embalagem até que esteja pronto para administrar o produto.

Não use o produto se este tiver caído ou se estiver danificado. Nesses casos, use um novo cartucho.

Não use o produto se este estiver vencido. Nesses casos, use um novo cartucho. A data de validade está impressa na parte de fora do cartucho, no rótulo do frasco, no adaptador do frasco e na seringa preenchida.

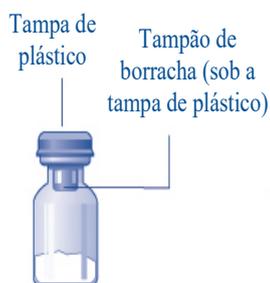
Não use o produto se suspeitar que está contaminado. Nesses casos, use um novo cartucho.

Não descarte nenhum dos itens até você ter terminado a infusão da solução reconstituída.

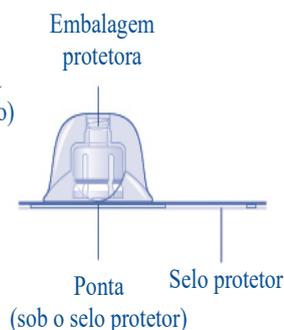
O produto é de uso único.

Visão geral da embalagem de Refixia®

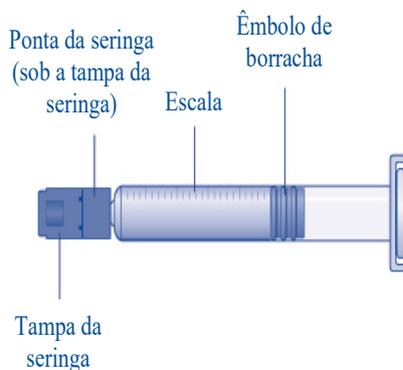
Frasco com pó de Refixia®



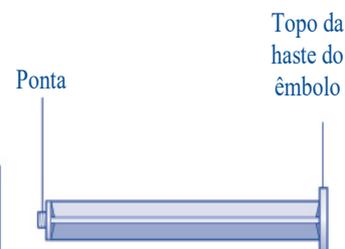
Adaptador do frasco

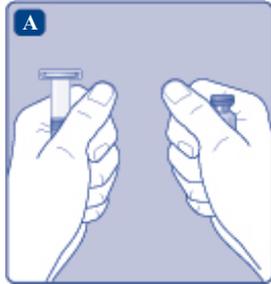
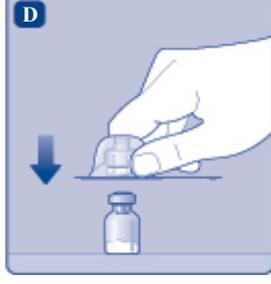


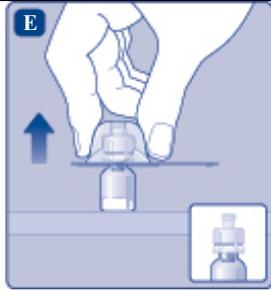
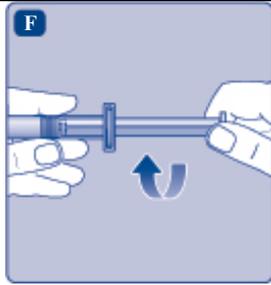
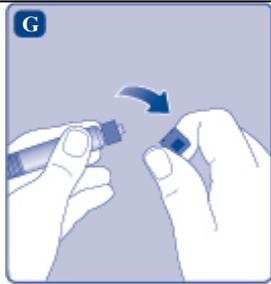
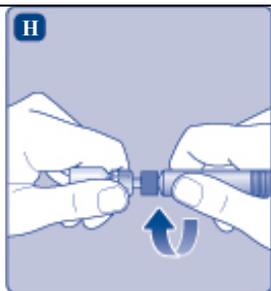
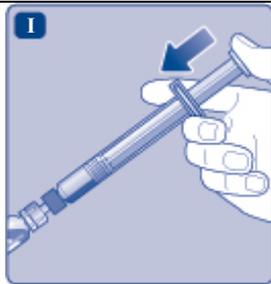
Seringa preenchida com diluente



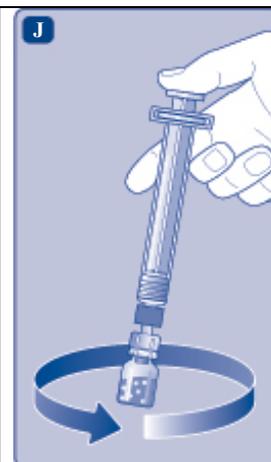
Haste do êmbolo



RECONSTITUIÇÃO (mistura do pó com o diluente)	
<p>1. Prepare o frasco e a seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegue a quantidade de embalagens de Refixia® que você precisa. • Verifique a data de validade. • Verifique o nome, a concentração e a cor da embalagem, para ter certeza de que contém o produto correto. • Lave suas mãos e deixe secar naturalmente ou use uma toalha limpa. • Retire o frasco, o adaptador do frasco e a seringa preenchida do cartucho. Deixe a haste do êmbolo dentro do cartucho, sem tocá-la. • Deixe o frasco de Refixia® e a seringa preenchida com diluente em temperatura ambiente. Você pode fazer isso segurando o frasco e a seringa em suas mãos até que eles estejam na mesma temperatura que suas mãos. • Não use nenhuma outra forma para esquentar o frasco e a seringa. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Remova a tampa plástica do frasco de Refixia®. Se a tampa plástica estiver solta ou faltando, não use o frasco. • Limpe o tampão de borracha do frasco com um lenço estéril umedecido em álcool e deixe secar por alguns segundos antes de usar para garantir que esteja o mais livre de germes possível. • Não toque no tampão de borracha com seus dedos, pois isso pode transferir germes. 	
<p>2. Conecte o adaptador do frasco</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire o selo protetor do adaptador do frasco. <p>Não retire o adaptador do frasco da embalagem protetora com seus dedos. Se você tocar na ponta do adaptador do frasco os germes de seus dedos podem ser transferidos.</p> <p>Se o selo protetor não estiver totalmente selado ou se estiver rasgado, não use o adaptador do frasco.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque o frasco em uma superfície sólida e plana. • Vire a embalagem protetora e coloque o adaptador do frasco sobre o frasco e pressione para baixo firmemente a embalagem protetora até que a ponta do adaptador do frasco penetre no tampão de borracha. <p>Depois de conectado, não remova o adaptador do frasco.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Aperte levemente a embalagem protetora com o polegar e o dedo indicador, conforme mostrado na figura. Remova a embalagem protetora do adaptador do frasco. <p>Não levante o adaptador do frasco ao remover a embalagem protetora.</p>	
<p>3. Encaixe a haste do êmbolo e a seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure a haste do êmbolo pelo topo da haste (extremidade larga) e retire-a do cartucho. Não toque nas laterais ou na ponta da haste do êmbolo. Se você tocar nas laterais ou na ponta, os germes dos seus dedos podem ser transferidos. • Imediatamente conecte a haste do êmbolo na seringa rodando-a no sentido horário para dentro do êmbolo de borracha no interior da seringa preenchida até sentir resistência. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a tampa da seringa preenchida dobrando-a para baixo até que se quebre. • Não toque na ponta da seringa depois de retirar a tampa. Se você tocar na ponta da seringa, os germes dos seus dedos podem ser transferidos para a seringa. <p>Se a tampa da seringa estiver solta ou faltando, não use a seringa preenchida.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Rosqueie bem a seringa preenchida no adaptador do frasco até sentir resistência. 	
<p>4. Misture (reconstitua) o pó com o diluente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure a seringa preenchida ligeiramente inclinada com o frasco voltado para baixo. • Empurre a haste do êmbolo para injetar todo o diluente no frasco. 	

- **Mantenha a haste do êmbolo pressionada e misture** a solução movendo o frasco suavemente até que todo o pó esteja dissolvido.
Não agite o frasco, pois isso causará espuma.
- **Verifique a solução misturada (reconstituída).** Ela deve ser transparente a levemente amarela e límpida (sem partículas visíveis). **Se você notar partículas visíveis ou mudança de coloração, não use o medicamento.** Nesse caso, use uma nova embalagem.



ADMINISTRAÇÃO (injetando na veia)

Apenas para infusão intravenosa.

É recomendado que a solução de Refixia® seja usada imediatamente após a reconstituição. Isso ocorre porque o medicamento perde a esterilidade com o passar do tempo, podendo causar infecções.

Se não for possível usar a solução de Refixia® imediatamente após a reconstituição, armazene a solução no frasco com o adaptador do frasco e a seringa acoplados, em geladeira (entre 2 °C e 8 °C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (até 30 °C) por, no máximo, 4 horas.

Não congele a solução misturada de Refixia®.

Não armazene a solução em outro local (por exemplo em seringas).

Mantenha a solução de Refixia® longe da luz direta.



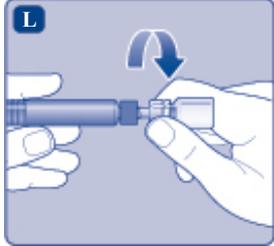
Se a sua dose precisar de mais do que um frasco, repita os passos **A** a **J** com frascos adicionais, adaptadores dos frascos e seringas preenchidas até atingir a dose necessária.

- **Mantenha a haste do êmbolo totalmente pressionada.**
- **Vire a seringa** com o frasco de cabeça para baixo.
- **Pare de empurrar a haste do êmbolo e deixe-a se mover** sozinha enquanto a solução misturada (reconstituída) enche a seringa.
- **Puxe a haste do êmbolo ligeiramente para baixo** para terminar de puxar a solução misturada (reconstituída) para a seringa.
- **Caso você necessite apenas de parte do conteúdo do frasco, utilize a escala na seringa para ver a quantidade de solução misturada (reconstituída) que você deve retirar, conforme indicado pelo seu médico ou enfermeiro.**

Se, em algum momento, houver ar na seringa, injete o ar de volta no frasco.

- Enquanto segura o frasco de cabeça para baixo, **bata suavemente na seringa** para permitir que as bolhas de ar



<p>subam para o topo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empurre a haste do êmbolo lentamente até que todas as bolhas de ar desapareçam. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Gire a seringa para remover o frasco. • Não toque na ponta da seringa. Se você tocar na ponta da seringa, os germes dos seus dedos podem ser transferidos. 	
<p>5. Faça a infusão da solução misturada (reconstituída) Agora Refixia® está pronto para infusão na sua veia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faça a infusão da solução reconstituída como orientado pelo seu médico ou enfermeiro. • Injete lentamente durante 1 a 3 minutos. • Não misture Refixia® em outras infusões ou com outros medicamentos. <p>Infundindo Refixia® por meio de conectores sem agulha para cateteres intravenosos (IV)</p> <p>Atenção: A seringa preenchida é feita de vidro e foi projetada para ser compatível com conectores Luer-lock padrão (seringa com rosca interna). Alguns conectores sem agulha com ponta interna são incompatíveis com a seringa preenchida. Essa incompatibilidade pode impedir a administração do medicamento e/ou resultar em danos ao conector sem agulha.</p> <p>Infundindo a solução por meio de um dispositivo de acesso venoso central, como um cateter venoso central ou porta subcutânea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use uma técnica limpa e livre de germes (asséptica). Siga as instruções para o uso adequado do seu conector e do acesso central conforme orientado pelo seu médico ou enfermeiro. • A infusão em um acesso central pode exigir o uso de uma seringa plástica estéril de 10 mL para retirada da solução misturada (reconstituída). Isso deve ser feito logo após a etapa J. • Se o cateter precisar ser lavado antes ou após a infusão de Refixia® use uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL. 	
<p>Descarte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após a infusão, descarte com segurança qualquer quantidade do medicamento Refixia® não usado, a seringa com o kit de administração, o frasco com o adaptador do frasco e outros resíduos conforme instruído no item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”. <p>Não descarte com o lixo doméstico comum.</p>	
<p>Não desmonte o frasco e o adaptador do frasco antes do descarte.</p>	

Não reutilize os materiais usados na infusão.	
------------------------------------------------------	--