

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Refixia 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Refixia 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Refixia 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Refixia 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Refixia 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di nonacog beta pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di Refixia contiene approssimativamente 125 UI di nonacog beta pegilato.

Refixia 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di nonacog beta pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di Refixia contiene approssimativamente 250 UI di nonacog beta pegilato.

Refixia 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di nonacog beta pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di Refixia contiene approssimativamente 500 UI di nonacog beta pegilato.

Refixia 3 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di nonacog beta pegilato*. Dopo la ricostituzione, 1 mL di Refixia contiene approssimativamente 750 UI di nonacog beta pegilato.

*fattore IX umano ricombinante, prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante, coniugato in modo covalente a polietilenglicole (PEG) da 40 kDa.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test di coagulazione one-stage della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Refixia è di circa 144 UI/mg di proteina.

Refixia è un fattore IX ricombinante (rFIX) umano purificato con polietilenglicole (PEG) da 40 kDa coniugato in modo selettivo a glicani con legame N specifico nel peptide di attivazione di rFIX. Dopo l'attivazione di Refixia, il peptide di attivazione comprendente la frazione di polietilenglicole da 40 kDa è separato lasciando la molecola attivata di fattore IX nativo. La sequenza amminoacidica primaria del rFIX è identica alla forma allelica Ala148 del fattore IX plasma derivato umano. Durante i processi di coltura cellulare, purificazione, coniugazione o formulazione di Refixia non vengono impiegati additivi di origine umana o animale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore da bianco a biancastro.

Il solvente è limpido e incolore.

pH: 6,4.

Osmolalità: 272 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX).

Refixia può essere utilizzato in pazienti di tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio della terapia

Non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di attività di fattore IX per finalità di correzione della dose. Nel programma di studi clinici, non è stata effettuata nessuna correzione della dose. In tutte le fasce di età si sono osservati livelli di valle medi di fattore IX allo stato stazionario $\geq 15\%$, vedere paragrafo 5.2 per informazioni.

In considerazione dell'interferenza del polietilenglicole (PEG) nel test di coagulazione one-stage con vari reagenti aPTT, si raccomanda di utilizzare un test cromogenico (per es. Rox Factor IX o Biophen) quando è necessario eseguire il monitoraggio. Se non è disponibile un test cromogenico, si raccomanda di utilizzare un test di coagulazione one-stage con un reagente aPTT (per es. Cephascreen) qualificato per l'uso con Refixia. Per i fattori modificati ad azione prolungata, è noto che i risultati del test di coagulazione one-stage dipendono in larga misura dal reagente aPTT e dallo standard di riferimento utilizzati. Per Refixia, alcuni reagenti porteranno ad una sottostima (30-50%), mentre la maggior parte dei reagenti contenenti silice porterà a una marcata sovrastima dell'attività del fattore IX (oltre il 400%). È necessario, pertanto, evitare l'uso di reagenti a base di silice. Si raccomanda di ricorrere a un laboratorio di riferimento quando a livello locale non sia disponibile un test cromogenico o un test di coagulazione one-stage qualificato.

Posologia

Il numero di unità di fattore IX somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti contenenti il fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa sia in percentuale (riferita al valore plasmatico umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore IX plasmatico).

Profilassi

40 UI/kg di peso corporeo una volta alla settimana.

Possono essere presi in considerazione aggiustamenti delle dosi e degli intervalli di somministrazione sulla base dei livelli di FIX e della tendenza individuale all'emorragia. I livelli minimi raggiunti con il regime di dosaggio settimanale da 40 UI/kg sono riassunti nel paragrafo 5.2.

I pazienti in profilassi che dimenticano una dose devono iniettarla non appena se ne accorgono e successivamente continuare con lo schema di monosomministrazione settimanale abituale. Deve essere evitata una dose doppia.

Trattamento al bisogno

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla sede e dalla severità dell'emorragia, vedere la Tabella 1 di guida per il dosaggio in episodi emorragici.

Tabella 1 **Trattamento degli episodi emorragici con Refixia**

Grado dell'emorragia	Dose raccomandata di Refixia in UI/kg	Raccomandazioni per la dose
Ematrosi precoce, emorragia intramuscolare o del cavo orale. Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematoma.	40	È raccomandata una singola dose.
Emorragie severe o a rischio per la vita.	80	È possibile somministrare dosi aggiuntive di 40 UI/kg.

Interventi chirurgici

Il livello di dose e gli intervalli di somministrazione per gli interventi chirurgici dipendono dalla procedura e dalla pratica locale. Nella tabella 2 sono riportate le raccomandazioni generali.

Tabella 2 **Trattamento con Refixia negli interventi chirurgici**

Tipo di procedura chirurgica	Dose raccomandata in UI/kg di peso corporeo	Raccomandazioni per la dose
Intervento minore inclusa l'estrazione dentaria.	40	Se necessario, è possibile somministrare dosi aggiuntive.
Intervento maggiore.	80	Dose pre-operatoria.
	40	Considerare due dosi ripetute di 40 UI/kg (a intervalli di 1-3 giorni) nella prima settimana successiva all'intervento chirurgico. In considerazione dell'emivita prolungata di Refixia, la frequenza di somministrazione nel periodo post-intervento può essere estesa a una volta alla settimana dopo la prima settimana, fino all'arresto dell'emorragia e alla guarigione.

Popolazione pediatrica

Le raccomandazioni relative alla dose nei bambini sono identiche a quelle per gli adulti (per maggiori dettagli sulla popolazione pediatrica vedere paragrafi 5.1. e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Refixia è somministrato mediante iniezione endovenosa in bolo nell'arco di alcuni minuti dopo la ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con il solvente istidina. La velocità di somministrazione deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente, fino a un massimo di 4 mL/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

In caso di auto-somministrazione o di somministrazione da parte di una persona che presta le cure, è necessaria un'adeguata formazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico con Refixia. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento e contattare il medico. I pazienti devono essere informati circa le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

Dopo un trattamento ripetuto con medicinali a base di fattore IX della coagulazione umano, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di anticorpi neutralizzanti (inibitori), da quantificare in Unità Bethesda (UB) mediante appropriati test biologici.

In letteratura sono stati descritti casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere ricercata la presenza di un inibitore. Si ricordi che i pazienti con inibitori del fattore IX possono presentare un rischio aumentato di anafilassi alla somministrazione successiva di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche ai medicinali a base di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono essere effettuate, in base al giudizio del medico curante, sotto osservazione medica in una struttura in grado di fornire le cure mediche necessarie in caso di reazione allergica.

In caso di livelli di attività residua di FIX, esiste un rischio di interferenza quando si esegue il test Bethesda con modifica di Nijmegen per la determinazione degli inibitori. È pertanto raccomandata una fase di pre-riscaldamento o un wash-out per assicurare il rilevamento degli inibitori a basso titolo.

Tromboembolia

A causa del potenziale rischio di complicanze trombotiche, la sorveglianza clinica in merito ai segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo deve essere iniziata con appropriati test biologici quando si somministra il medicinale a pazienti con malattia epatica, pazienti nel post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il beneficio del trattamento con Refixia in queste situazioni deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze correlate all'uso del catetere

Se è richiesto l'uso di un sistema di accesso venoso centrale (CVC), deve essere considerato il rischio di complicanze correlate all'uso di un catetere venoso centrale, inclusi infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito di cateterizzazione.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano sia ai bambini che agli adulti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'. In caso di trattamento con più flaconcini, deve essere preso in considerazione il contenuto di sodio totale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni di medicinali a base di fattore IX della coagulazione (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX. Sulla base dei rari casi di emofilia B nelle donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore IX deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Refixia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità e reazioni allergiche (le quali possono comprendere angioedema, bruciore e prurito nel sito di iniezione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate raramente con i medicinali a base di fattore IX ricombinante e possono in alcuni casi progredire ad anafilassi severa (incluso lo shock). In alcuni casi, queste reazioni sono progredite fino all'anafilassi severa e si sono manifestate in stretta correlazione temporale con la comparsa di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione di tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazione allergica.

Reazioni da ipersensibilità, causate dalla formazione di anticorpi contro le proteine di criceto, sono state osservate molto raramente.

Pazienti affetti da emofilia B possono sviluppare anticorpi (inibitori) in grado di neutralizzare il fattore IX. Se si verifica la formazione di tali inibitori, i pazienti manifesteranno un'insufficiente risposta clinica al trattamento. In questi casi si raccomanda di rivolgersi ad un centro specializzato per l'emofilia.

Esiste un rischio potenziale di episodi tromboembolici dopo somministrazione di medicinali a base di fattore IX e tale rischio è maggiore per i preparati a basso grado di purezza. L'uso di medicinali a base di fattore IX a basso grado di purezza è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di medicinali a base di fattore IX ad alto grado di purezza, come Refixia, è raramente associato a queste reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito è stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Livello Termine Preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Negli studi clinici completati e in quelli on-going, complessivamente 115 pazienti trattati precedentemente (*previously treated patients*, PTP) e 50 pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*, PUP), affetti da emofilia B moderata o severa, sono stati esposti a Refixia per un totale di 434 anni-paziente.

Tabella 3 **Frequenza delle reazioni avverse in studi clinici**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore IX	Comune*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità Reazione anafilattica	Comune Comune*
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito** Eruzione cutanea	Comune Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Vampate Reazioni nel sito di iniezione***	Comune Non comune Comune

*Frequenza basata sull'occorrenza nello studio PUP (N=50)

**Il prurito comprende i termini prurito e prurito auricolare.

***Le reazioni nel sito di iniezione comprendono dolore nel sito di iniezione, dolore nel sito di infusione, tumefazione nel sito di iniezione, eritema nel sito di iniezione ed eruzione cutanea nel sito di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'inibizione del fattore IX e le reazioni anafilattiche non sono state osservate nei pazienti PTP, pertanto le frequenze si basano su uno studio clinico in corso su 50 pazienti PUP. In questo studio, l'inibizione del fattore IX si è verificata in 4/50 (8%) e la reazione anafilattica si è verificata su 1/50 (2%) classificando questi eventi come comuni. Il caso di reazione anafilattica si è verificato in un paziente che ha sviluppato anche l'inibizione del fattore IX.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono stati segnalati sovradosaggi fino a 169 UI/kg, ai quali non erano associati sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore IX della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD04.

Meccanismo d'azione

Refixia è un fattore IX ricombinante (rFIX) umano purificato con polietilenglicole (PEG) da 40 kDa coniugato alla proteina. Il peso molecolare medio di Refixia è di circa 98 kDa e il peso molecolare della sola frazione proteica è di 56 kDa. All'attivazione di Refixia, il peptide di attivazione comprendente la frazione di polietilenglicole da 40 kDa si separa, lasciando la molecola di fattore IX nativo attivata.

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola. È un fattore della coagulazione dipendente dalla vitamina K e viene sintetizzato nel fegato. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa e dal complesso fattore VII/fattore tissutale. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, poi, converte il fibrinogeno in fibrina permettendo così la formazione di un coagulo. L'emofilia B è una malattia della coagulazione a trasmissione ereditaria legata al sesso, dovuta a bassi livelli di fattore IX, che comporta sanguinamenti profusi nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, che si verificano sia in maniera spontanea o a seguito di trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva vengono aumentati i livelli di fattore IX nel plasma, così da permettere una correzione temporanea della carenza di fattore e della tendenza al sanguinamento.

Efficacia clinica

Il programma di studi clinici ha compreso uno studio di fase 1 e cinque studi di fase 3, multicentrici, non controllati. Tutti i pazienti presentavano emofilia B severa (livello di fattore IX < 1%) o moderatamente severa (livello di fattore IX ≤ 2%).

Da notare che il tasso annuo di emorragie (*annualised bleeding rate*, ABR) non è paragonabile tra diversi concentrati di fattori e tra i diversi studi clinici.

Profilassi

Centouno dei pazienti precedentemente trattati e precedentemente non trattati di tutte le fasce di età sono stati trattati con una dose profilattica settimanale di 40 UI/kg e il 40 (40%) di loro non hanno presentato episodi emorragici (vedere dettagli di seguito).

Studio principale

Nello studio sono stati inclusi 74 pazienti adolescenti (13–17 anni) e adulti (18–65 anni) trattati precedentemente (PTP). Lo studio comprendeva un braccio di trattamento in aperto al bisogno per circa 28 settimane e due bracci di trattamento profilattico con randomizzazione in singolo cieco a 10 UI/kg o 40 UI/kg una volta alla settimana per circa 52 settimane. Confrontando i trattamenti a 10 UI/kg e 40 UI/kg, il tasso annualizzato di emorragie per i pazienti nel braccio 40 UI/kg ha mostrato di essere inferiore del 49% rispetto al tasso di emorragie (IC 95%: 5%;73%) per i pazienti nel braccio 10 UI/kg ($p < 0,05$).

L'ABR complessivo mediano (IQR) in pazienti (13–65 anni di età) trattati con una dose profilattica di 40 UI/kg una volta alla settimana è stato di 1,04 (0,00; 4,01) mentre l'ABR per gli episodi traumatici è stato di 0,00 (0,00; 2,05), l'ABR per gli episodi articolari è stato di 0,97 (0,00; 2,07) e l'ABR per gli episodi spontanei è stato di 0,00 (0,00; 0,99).

In questo studio condotto in pazienti adolescenti e adulti, si sono verificati 70 episodi di emorragie intercorrenti per 16 dei 29 pazienti nel braccio di profilassi alla dose di 40 UI/kg. Il tasso di successo complessivo per il trattamento delle emorragie intercorrenti è stato del 97,1% (67 su 69 emorragie valutate). In totale 69 (98,6%) dei 70 episodi emorragici sono stati trattati con una sola iniezione. Gli episodi emorragici sono stati trattati con Refixia a 40 UI/kg per le emorragie da lievi a moderate.

In 29 pazienti adulti e adolescenti trattati, 13 soggetti con 20 articolazioni target sono stati trattati per un anno con una dose profilattica settimanale di 40 UI/kg. Diciotto di queste 20 articolazioni (90%) non erano più considerate articolazioni target alla fine dello studio.

Trattamento al bisogno

Lo studio principale comprendeva un braccio non randomizzato in cui 15 pazienti sono stati trattati in un regime al bisogno con 40 UI/kg per le emorragie da lievi a moderate e con 80 UI/kg per le emorragie severe. Il tasso di successo complessivo (definito come eccellente o buono) per il

trattamento delle emorragie è stato del 95%, e il 98% delle emorragie è stato trattato con una o due iniezioni.

Popolazione pediatrica

Pazienti trattati precedentemente (PTP)

L'efficacia e la sicurezza di Refixia per la profilassi ed il trattamento delle emorragie sono state valutate in uno studio di fase 3 in aperto, a braccio singolo e non controllato. Nella fase principale dello studio PTP pediatrico, 25 pazienti inizialmente arruolati di età compresa tra 0 e 12 anni hanno ricevuto la somministrazione profilattica di routine di Refixia 40 UI/ kg una volta alla settimana per 52 settimane. I pazienti sono stati stratificati in due gruppi di età; 12 pazienti di età compresa tra 0 e 6 anni e 13 pazienti di età compresa tra 7 e 12 anni al momento della firma del consenso informato. Ventidue pazienti hanno proseguito nella fase di estensione e, di questi, 12 pazienti hanno ricevuto fino a 8 anni di trattamento profilattico di routine. A causa della lunga durata dello studio, molti pazienti hanno attraversato i gruppi di età e 10 pazienti inizialmente arruolati con età ≤ 6 anni hanno contribuito anche alla categoria di età di 7-12 anni. I principali risultati di efficacia nei pazienti di età ≤ 12 anni, separati per fase principale e di estensione, sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4: tasso annuo di emorragie (ABR) nello studio pediatrico PTP - fase principale e di estensione - gruppi di età effettivi

Età del paziente*	Fase principale		Fase di estensione	
	≤ 6 anni N=12	7-12 anni N=14	≤ 6 anni N=10	7-12 anni N=20
Periodo medio di trattamento (anni)	0,86	0,92	2,39	3,09
ABR totale				
Media stimata di Poisson (95% CI)	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)

*Alcuni pazienti hanno contribuito ad entrambi i gruppi di età.

Per la fase principale e di estensione dello studio insieme, l'ABR complessivo mediana/ media stimata di Poisson era 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) nei pazienti di età ≤ 6 anni e 0,52/0,84 (95% CI: 0,41; 1,75) nei pazienti di età compresa tra 7-12 anni. La mediana/distribuzione di Poisson di ABR era 0/0,2 (95% CI: 0,09; 0,47) e 0/0,23 (95% CI: 0,05; 0,96) per le emorragie spontanee così come 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) e 0,33/0,56 (95% CI: 0,25; 1,27) per le emorragie traumatiche in pazienti ≤ 6 anni e tra 7-12 anni, rispettivamente. Il successo del trattamento (definito come risposta eccellente o buona) è stato raggiunto per l'88,6% e il 93,7% degli episodi di sanguinamento che si sono verificati durante la profilassi nei pazienti ≤ 6 anni e nei pazienti tra 7-12 anni, rispettivamente. Cinque pazienti su 25 (20%) non hanno avuto emorragie durante tutto lo studio. Il consumo medio annuale per la profilassi è stato di 2 208,6 UI (SD: 78,8) UI/ kg e 2 324,8 (SD: 83,3) UI/ kg per i pazienti ≤ 6 anni e i pazienti tra 7-12 anni, rispettivamente. Due pazienti avevano articolazioni bersaglio al basale, che sono state considerate risolte durante la fase principale. Nessuno dei pazienti ha sviluppato nuove articolazioni bersaglio durante lo studio.

Pazienti non trattati precedentemente (PUP)

L'efficacia e la sicurezza di Refixia per la profilassi e il trattamento delle emorragie sono state valutate in uno studio di fase 3 in aperto, a braccio singolo multicentrico e non controllato. Nella fase principale dello studio pediatrico PUP, 47 pazienti su 50 < 6 anni hanno ricevuto 40 UI/kg una volta alla settimana e 38 pazienti hanno continuato nella fase di estensione. I principali risultati di efficacia separati per fase principale e di estensione sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 5: tasso annuo di emorragie (ABR) nello studio pediatrico PUP - Fase Principale e di Estensione

	Fase Principale N=47	Fase di Estensione N=38
Periodo medio di trattamento (anni)	0,75	2,23
ABR totale		
Media stimata di Poisson (95% CI)	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)

L'ABR mediano complessivo era pari a 0 per gli episodi di sanguinamento spontaneo, traumatico e articolare. Per la fase principale e la fase di estensione degli studi, l'ABR mediano/media stimata di Poisson stimato era 0,25/0,65 (95% CI: 0,34; 1,25) per i PUP in profilassi. Gli ABR Poisson-stimati per le emorragie spontanee e traumatiche sono stati rispettivamente 0,14 (95% IC: 0,05; 0,43) e 0,2 (95% CI: 0,05; 0,81) per tutto il periodo dello studio (l'ABR mediano era 0 per entrambi). Il 46,8% dei PUP non ha manifestato alcun evento emorragico. Nessuno dei pazienti pediatrici ha sviluppato emorragie in articolazioni target nello studio. Il tasso di successo complessivo (definito come eccellente o buono) per il trattamento delle emorragie in pazienti non trattati precedentemente è stato del 96% (135 su 140). Delle 140 emorragie trattate osservate in 34 (68%) dei 50 pazienti, 124 emorragie (89%) sono state risolte con un'iniezione di Refixia e 13 emorragie (9%) con 2 iniezioni di Refixia.

Efficacia emostatica complessiva

Gli episodi emorragici sono stati trattati con Refixia a 40 UI/kg per le emorragie lievi o moderate o con 80 UI/kg per le emorragie severe; solo un'emorragia è stata considerata severa. È stata eseguita una valutazione complessiva dell'efficacia emostatica da parte del paziente o dalla persona che presta le cure (per il trattamento a domicilio) oppure dallo sperimentatore del centro dello studio (per il trattamento sotto supervisione medica), utilizzando una scala a 4 punti: eccellente, buona, moderata o scarsa. Il tasso di successo complessivo (definito come eccellente o buono) per il trattamento delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati è stato del 92% (626 su 683). Delle 677 emorragie trattate osservate in 84 (80%) dei 105 pazienti, 590 (86%) si sono risolte con 1 iniezione di Refixia e 70 (10%) si sono risolte con 2 iniezioni di Refixia.

Il tasso di successo e la dose necessaria per il trattamento degli episodi emorragici erano indipendenti dalla sede dell'emorragia. Il tasso di successo per il trattamento degli episodi emorragici era indipendente anche dal fatto che l'emorragia fosse di natura traumatica o spontanea.

Interventi chirurgici

Tre studi, uno dei quali era uno studio dedicato agli interventi chirurgici, hanno compreso in totale 15 procedure chirurgiche maggiori e 26 minori (pazienti di 13-56 anni di età). L'effetto emostatico di Refixia durante l'intervento chirurgico è stato confermato da un tasso di successo del 100% nei 15 interventi maggiori valutati negli studi. Tutti gli interventi chirurgici minori valutati sono stati eseguiti con successo.

In uno studio dedicato agli interventi chirurgici, l'analisi dell'efficacia ha compreso 13 procedure chirurgiche maggiori eseguite in 13 pazienti adulti e adolescenti trattati precedentemente. Le procedure hanno compreso 9 interventi ortopedici, 1 gastrointestinale e 3 nella cavità orale. I pazienti sono stati trattati con 1 iniezione pre-operatoria di 80 UI/kg nel giorno dell'intervento chirurgico e con iniezioni post-operatorie di 40 UI/kg. Una dose pre-operatoria di 80 UI/kg di Refixia è risultata efficace e nessun paziente ha avuto necessità di ulteriori dosi nel giorno dell'intervento chirurgico. Nel periodo post-operatorio, Giorni 1-6 e Giorni 7-13, il numero mediano di ulteriori dosi di 40 UI/kg somministrate è stato rispettivamente di 2,0 e 1,5. Il consumo totale medio di Refixia durante e dopo l'intervento chirurgico è stato di 241 UI/kg (intervallo: 81-460 UI/kg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Refixia ha un'emivita prolungata rispetto al fattore IX non modificato. Tutti gli studi di farmacocinetica con Refixia sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia B (fattore IX $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta utilizzando il test di coagulazione one-stage.

I parametri di farmacocinetica allo stato stazionario per gli adolescenti e gli adulti sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6 Parametri di farmacocinetica di Refixia (40 UI/kg) allo stato stazionario per adolescenti e adulti PTP (media geometrica [CV%])

Parametro di farmacocinetica	13-17 anni N=3	≥ 18 anni N=6
Emivita ($t_{1/2}$) (ore)	103 (14)	115 (10)
Recupero incrementale (IR) (UI/mL per UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Area sotto la curva (AUC) _{0-168h} (UI*ore/mL)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (mL/ora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tempo medio di permanenza (MRT) (ore)	144 (15)	158 (10)
Volume di distribuzione (V _{ss}) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
Attività del fattore IX 168 ore dopo la somministrazione (UI/mL)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = clearance corretta per il peso corporeo; Recupero incrementale = recupero incrementale 30 minuti dopo la somministrazione, Volume di distribuzione = volume di distribuzione corretto per il peso corporeo allo stato stazionario. CV = coefficiente di variazione.

Tutti i pazienti valutati nella sessione di farmacocinetica allo stato stazionario presentavano livelli di attività del fattore IX superiori a 0,24 UI/mL 168 ore dopo la somministrazione con una dose settimanale di 40 UI/kg.

I parametri di farmacocinetica di una singola dose di Refixia in pazienti pediatriche, adolescenti e adulti sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7 Parametri di farmacocinetica di una singola dose di Refixia (40 UI/kg) in PTP in funzione dell'età (media geometrica (CV%))

Parametro di farmacocinetica	0-6 anni N=12	7-12 anni N=13	13-17 anni N=3	≥ 18 anni N=6
Emivita ($t_{1/2}$) (ore)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Recupero incrementale (IR) (UI/mL per UI/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Area sotto la curva (AUC) _{inf} (UI*ore/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (mL/ora/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)

Parametro di farmacocinetica	0-6 anni N=12	7-12 anni N=13	13-17 anni N=3	≥ 18 anni N=6
Tempo medio di permanenza (MRT) (ore)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume di distribuzione (V _{ss}) (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Attività del fattore IX 168 ore dopo la somministrazione (UI/mL)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Clearance = clearance corretta per il peso corporeo; Recupero incrementale = recupero incrementale 30 minuti dopo la somministrazione; Volume di distribuzione = volume di distribuzione corretto per il peso corporeo allo stato stazionario; CV = coefficiente di variazione.

Come ci si aspettava, la clearance corretta per il peso corporeo in pazienti pediatriche e adolescenti era più elevata rispetto agli adulti. Negli studi clinici non è stato richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti pediatriche o adolescenti.

I livelli medi di valle allo stato stazionario sono riportati nella Tabella 8 e sono basati su tutte le misurazioni pre-dose eseguite ogni 8 settimane allo stato stazionario per tutti i pazienti trattati con 40 UI/kg una volta alla settimana.

Tabella 8 Media dei livelli di valle* di Refixia (40 UI/kg) allo stato stazionario

	0-6 anni N=12	7-12 anni N=13	13-17 anni N=9	18-65 anni N=20
Livelli di valle medi stimati di fattore IX UI/mL (IC 95%)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

* Livelli di valle di fattore IX = attività di fattore IX misurato prima della dose settimanale successiva (da 5 a 10 giorni dopo la somministrazione) allo stato stazionario.

La farmacocinetica è stata valutata in 16 pazienti adulti e adolescenti, 6 dei quali di peso normale (IMC 18,5-24,9 kg/m²) e 10 in sovrappeso (IMC 25-29,9 kg/m²). Non sono state rilevate differenze apparenti nei profili di farmacocinetica tra i pazienti normopeso e sovrappeso.

Nello studio pediatrico PTP, i livelli medi di valle del fattore IX allo stato stazionario erano compresi nell'intervallo di emofilia lieve (cioè. 0,05-0,4 UI/ml), indipendentemente dall'età.

Nello studio pediatrico PUP, il livello medio di valle stimato allo stato stazionario era di 0,15 UI/mL in pazienti di età < 6 anni, cioè nell'intervallo dell'emofilia lieve.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stato condotto uno studio di neurotossicità su animali giovani per valutare la potenziale neurotossicità di Refixia quando somministrato per via endovenosa 120-1 200 UI/kg/due volte alla settimana in ratti maschi immaturi con età compresa tra 3 e 13 settimane (corrispondenti a 2-16 anni di età nell'uomo), seguito da un periodo di 13 settimane senza trattamento. Le dosi sono state 6-60 volte

superiori alla dose clinica settimanale di 40 UI/kg. Polietilenglicole (PEG) è stato rilevato mediante colorazione immunoistochimica nel plesso coroideo, ipofisi, organi circumventricolari, e neuroni motori cranici. La somministrazione di Refixia a ratti giovani non ha prodotto effetti funzionali o patologici, misurati mediante test neurocomportamentali/ neurocognitivi, tra cui l'attività motoria, la funzione sensoriale, l'apprendimento e la memoria, nonché la crescita, la maturazione sessuale e la fertilità.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nelle scimmie, sono stati osservati tremori corporei lievi e transitori dopo tre ore dalla somministrazione e ridotti entro un'ora. Questi tremori sono stati osservati a dosi molto elevate di Refixia (3 750 UI/kg), ovvero oltre 90 volte superiori alla dose raccomandata per gli umani (40 UI/kg). Il meccanismo alla base dei tremori non è stato identificato. Non sono stati segnalati tremori nel corso degli studi clinici.

I dati preclinici non rivelano segni preoccupanti per gli umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute in ratti e scimmie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nel ratto e nella scimmia, il polietilenglicole (PEG) da 40 kDa è stato rilevato mediante colorazione immunoistochimica nelle cellule epiteliali del plesso coroideo dell'encefalo. Questa osservazione non era associata a danno tissutale o a segni clinici anormali.

Gli studi di distribuzione ed eliminazione condotti in topi e ratti hanno mostrato che la frazione di polietilenglicole (PEG) da 40 kDa è stata largamente distribuita ed eliminata dagli organi ed escreta attraverso il plasma in urine (42–56%) e feci (28–50%). Sulla base di dati modellati usando l'emivita terminale (15–49 giorni) negli studi di distribuzione tissutale del ratto, la frazione di polietilenglicole (PEG) da 40 kDa raggiungerà lo stadio stazionario in tutti i tessuti umani in 1–2 anni dal trattamento.

I rapporti di esposizione per il polietilenglicole (PEG) nel plesso coroideo, misurati in animali al livello di non effetto avverso osservato (NOAEL) rispetto all'esposizione clinica al PEG prevista, variavano da 5 volte nello studio di neurotossicità su ratti giovani a 6 volte nello studio di tossicità a dose ripetuta di 26 settimane su ratti adulti.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di Refixia né studi per determinare gli effetti di Refixia su genotossicità, fertilità, sviluppo o riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Cloruro di sodio

Istidina

Saccarosio (E 473)

Polisorbato 80 (E 433)

Mannitolo (E 421)

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) (E 524)

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH) (E 507)

Solvente

Istidina

Acqua per preparazioni iniettabili

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) (E 524)

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH) (E 507)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o ricostituito con soluzioni per infusione ad eccezione del solvente istidina fornito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

2 anni. Durante il periodo di validità Refixia può essere conservato a una temperatura massima di 30 °C per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Una volta che il prodotto è stato tolto dal frigorifero, non deve essere rimesso in frigorifero. Registrare l'inizio del periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto.

Dopo ricostituzione

È stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 24 ore conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C) e 4 ore conservato a temperatura ambiente (≤ 30 °C) protetto dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione del prodotto in uso e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non possono essere superiori a 4 ore quando conservato a temperatura ambiente (≤ 30 °C) o 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C), a meno che la ricostituzione non sia stata fatta in condizioni asettiche controllate e convalidate. Conservare il medicinale ricostituito nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione a temperatura ambiente e le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

- 1 flaconcino di vetro (tipo I) con la polvere, chiuso con un tappo di gomma clorobutilica
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione
- 1 siringa preriempita da 4 mL di solvente istidina con un pistone (polipropilene), uno stantuffo di gomma bromobutilica e un cappuccio della siringa con tappo (bromobutile)
- 1 stantuffo (polipropilene).

Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Refixia deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente contenuto nella siringa. Dopo la ricostituzione la soluzione è un liquido limpido incolore o leggermente giallo, privo di particelle visibili. Prima della somministrazione si deve controllare che il

medicinale ricostituito non presenti particelle e alterazioni del colore. Non usare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi. Conservare il prodotto ricostituito nel flaconcino.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il foglio illustrativo.

La velocità di somministrazione deve essere determinata in base ai livelli di confort del paziente, fino a un massimo di 4 mL/min.

È necessario anche un set di infusione (tubicino e ago a farfalla), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di Refixia.

Utilizzi sempre una tecnica asettica.

Smaltimento

Dopo l'iniezione, gettare con cautela la siringa con il set di infusione e il flaconcino con l'adattatore. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK 2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 giugno 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 21 Feb 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Brennum Park
DK-3400 Hillerød
Danimarca

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 *quater*. paragrafo 7 della direttiva 2001/83CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di investigare i potenziali effetti della distribuzione di accumulo di PEG nel plesso corioideo del cervello e in altri tessuti/organi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare e presentare i risultati di uno studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo derivanti da un registro di pazienti emofilici in base ad un protocollo stabilito	Presentazione dei risultati dello studio: Q2-2028

Agenzia Italiana del Farmaco