

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU nonakog beta pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 125 IU nonakog beta pegola.

Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU nonakog beta pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 250 IU nonakog beta pegola.

Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU nonakog beta pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 500 IU nonakog beta pegola.

Refixia 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 IU nonakog beta pegola*.
Nakon rekonstitucije, 1 ml lijeka Refixia sadrži približno 750 IU nonakog beta pegola.

*rekombinantni humani faktor IX, proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA i kovalentno konjugiran s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa.

Potentnost (internacionalne jedinice, IU) se određuje jednostupanjskim testom zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Refixia iznosi približno 144 IU/mg proteina.

Refixia je pročišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa selektivno pričvršćenim na posebne N-vezane glikane aktivacijskog peptida u rFIX. Nakon aktivacije lijeka Refixia, cijepa se aktivacijski peptid uključujući polietilenglikolnu skupinu od 40 kDa, ostavljajući nativnu aktiviranu molekulu faktora IX. Primarna sekvenca aminokiselina u rFIX iz lijeka Refixia identična je alelnom obliku Ala148 humanog faktora IX dobivenog iz plazme. U staničnoj kulturi, pročišćavanju, konjugiranju i formuliranju lijeka Refixia nisu upotrijebljeni aditivi humanog ili životinjskog porijekla.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do bjelkaste boje.

Otapalo je bistro i bezbojno.

pH: 6,4.

Osmolalnost: 272 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

Refixia se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Praćenje liječenja

Rutinsko praćenje razina aktivnosti faktora IX radi prilagodbe doze nije potrebno. U programu kliničkog ispitivanja nije provedena prilagodba doze. Srednja vrijednost najniže koncentracije faktora IX u stanju dinamičke ravnoteže $\geq 15\%$ zabilježena je u svih dobnih skupina, vidjeti dio 5.2 za detalje.

Zbog interferencije polietilenglikola (PEG) u jednostupanjskom testu zgrušavanja krvi s različitim aPTT reagensima, preporučuje se primijeniti kromogeni test (npr. *Rox faktor IX* ili *Biophen*) kada je potrebno praćenje. Ako kromogeni test nije dostupan, preporučuje se primijeniti jednostupanjski test zgrušavanja krvi s aPTT reagensom (npr. *Cephascreeen*) koji je kvalificiran za upotrebu s lijekom Refixia. Za lijekove s faktorom produljenog djelovanja poznato je da rezultati jednostupanjskog testa zgrušavanja krvi velikim dijelom ovise o primijenjenom aPTT reagensu i referentnom standardu. Kod lijeka Refixia neki reagensi uzrokuju podcjenjivanje (30–50%), a većina reagensa na bazi silicijevog dioksida uzrokovat će veliko precjenjivanje aktivnosti faktora IX (više od 400%). Zbog toga treba izbjegavati reagense na bazi silicijevog dioksida. Preporučuje se upotreba referentnog laboratorija kada kromogeni test ili kvalificirani jednostupanjski test zgrušavanja krvi nije dostupan lokalno.

Doziranje

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu vrijednost u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Profilaksa

40 IU/kg tjelesne težine jednom tjedno.

Prilagodba doza i intervali primjene mogu se razmotriti na temelju postignutih razina faktora IX i individualne sklonosti krvarenju. Najniže koncentracije lijeka postignute uz režim doziranja od 40 IU/kg jednom tjedno prikazane su u dijelu 5.2.

Bolesnicima na profilaksi koji zaborave primijeniti dozu preporučuje se da je primijene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom tjedno. Potrebno je izbjegavati dvostruku dozu.

Liječenje po potrebi

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o mjestu i težini krvarenja, vidjeti Tablicu 1 za smjernice za doziranje kod epizoda krvarenja.

Tablica 1 Liječenje epizoda krvarenja lijekom Refixia

Stupanj krvarenja	Preporučena doza u IU/kg lijeka Refixia	Preporuke za doziranje
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini. Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma.	40	Preporučuje se samo jedna doza.
Teža krvarenja ili krvarenja opasna po život.	80	Mogu se dati dodatne doze od 40 IU/kg.

Kirurški zahvat

Razina doze i intervali doziranja za kirurški zahvat ovise o postupku i lokalnoj praksi. Općenite preporuke navedene su u Tablici 2.

Tablica 2 Liječenje lijekom Refixia kod kirurških zahvata

Vrsta kirurškog zahvata	Preporučena doza u IU/kg tjelesne težine	Preporuke za doziranje
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba.	40	Prema potrebi mogu se dati dodatne doze.
Veći kirurški zahvat.	80	Prijeoperacijska doza.
	40	Razmislite o dvije ponovljene doze od 40 IU/kg (u intervalima od 1 do 3 dana) tijekom prvog tjedna nakon kirurškog zahvata. Zbog dugog poluvijeka lijeka Refixia učestalost doziranja u razdoblju nakon kirurškog zahvata može se produljiti na primjenu jednom tjedno nakon prvog tjedna do zaustavljanja krvarenja i izlječenja.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza u djece jednaka je onoj u odraslih (za detaljnije informacije o pedijatrijskoj populaciji vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Intravenska primjena.

Nakon rekonstitucije praška za injekciju s otopinom histidina koja služi kao otapalo, rekonstituirani lijek Refixia primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom nekoliko minuta. Brzinu primjene treba odrediti prema razini ugodnosti za bolesnika i ne smije biti veća od maksimalne brzine injekcije od 4 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

U slučaju da bolesnik sam sebi daje lijek ili da mu ga daje njegovatelj, potrebna im je odgovarajuća obuka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka Refixia moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno liječenje za šok.

Inhibitori

Nakon ponovljenog liječenja lijekovima koji sadrže humani koagulacijski faktor IX, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora), a čija se količina određuje u Bethesda jedinicama (engl. *Bethesda Units*, BU) korištenjem odgovarajućeg biološkog testiranja.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga u bolesnika koji razviju alergijske reakcije treba provjeriti jesu li prisutni inhibitori. Potrebno je naglasiti da u bolesnika s inhibitorima faktora IX kod sljedeće primjene faktora IX može postojati povećan rizik od anafilaksije.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lijekove koji sadrže faktor IX, a sukladno procjeni nadležnog liječnika, početne primjene faktora IX treba provesti pod medicinskim nadzorom na mjestu gdje se može pružiti odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijskih reakcija.

U slučaju rezidualne aktivnosti faktora IX, postoji rizik od interferencije prilikom provođenja Nijmegen modificiranog Bethesda testa za otkrivanje inhibitora. Zbog toga je preporučeno provesti fazu predgrijavanja ili ispiranja kako bi se osiguralo otkrivanje niskog titra inhibitora.

Tromboembolija

Zbog mogućeg rizika od trombotskih komplikacija, potrebno je započeti klinički nadzor uz odgovarajuće biološko testiranje kako bi se uočili rani znakovi trombotske i potrošne koagulopatije kad se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon kirurškog zahvata, novorođenčadi ili u bolesnika u kojih postoji rizik od trombotskih pojava ili diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). U takvim je situacijama potrebno procijeniti korist od liječenja lijekom Refixia u odnosu na rizik od tih komplikacija.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, nadomjesna terapija FIX-om može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od mogućih komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju te trombozu na mjestu uvođenja katetera.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na djecu i na odrasle.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija. U slučaju liječenja većim brojem bočica, potrebno je uzeti u obzir ukupni sadržaj natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže humani koagulacijski faktor IX (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Za faktor IX nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama. Budući da se hemofilija B rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor IX smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Refixia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko kod lijekova koji sadrže rekombinantni faktor IX, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim slučajevima te su reakcije napredovale do teške anafilaksije i njihov je nastanak bio vremenski usko povezan s razvojem inhibitora faktora IX (vidjeti i dio 4.4). U bolesnika s hemofilijom B koji imaju inhibitore faktora IX i

alergijsku reakciju u anamnezi, nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije prijavljen je nefrotski sindrom.

Vrlo je rijetko primijećen razvoj protutijela na proteine hrčka i s time povezane reakcije preosjetljivosti.

U bolesnika s hemofilijom B mogu se razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitori) na faktor IX. Ako se takvi inhibitori razviju, stanje se manifestira kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije.

Nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX postoji rizik od tromboembolijskih epizoda, s time da je taj rizik viši kod pripravaka niske čistoće. Primjena lijekova koji sadrže faktor IX niske čistoće povezana je sa slučajevima infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primjena lijekova koji sadrže faktor IX visoke čistoće kao što je Refixia rijetko je povezana s takvim nuspojavama.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U završenim kliničkim ispitivanjima, ukupno 115 prethodno liječenih bolesnika (engl. *previously treated patients*, PTP) i 54 prethodno neliječena bolesnika (engl. *previously untreated patients*, PUP) s umjerenom ili teškom hemofilijom B izloženo je lijeku Refixia ukupno 543 bolesnik-godina.

Tablica 3 Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora IX	često*
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost anafilaktička reakcija	često često*
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus** osip	često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor navale vrućine reakcije na mjestu injiciranja***	često manje često često

*Učestalost se temelji na pojavnosti u ispitivanju u PUP (N=54)

**Pruritus uključuje pojmove pruritus i pruritus uha.

***Reakcije na mjestu injiciranja uključuju bol na mjestu injiciranja, bol na mjestu infuzije, oticanje mjesta injiciranja, eritem na mjestu injiciranja i osip na mjestu injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

Inhibicija faktora IX i anafilaktičke reakcije nisu primijećene u prethodno liječenih bolesnika, stoga su učestalosti temeljene na ispitivanju u 54 prethodno neliječena bolesnika (PUP). U tom ispitivanju, inhibicija faktora IX pojavila se u 4/54 (8%), a anafilaktička reakcija u 1/54 (2%) bolesnika, što svrstava te događaje u česte. Slučaj anafilaktičke reakcije pojavio se u bolesnika koji je razvio i inhibiciju faktora IX.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima prijavljena su predoziranja u količini do 169 IU/kg. Nije prijavljen nijedan simptom povezan s predoziranjima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor IX, ATK oznaka: B02BD04.

Mehanizam djelovanja

Refixia je pročišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) s polietilenglikolom (PEG) od 40 kDa konjugiranim na protein. Prosječna molekularna težina lijeka Refixia je približno 98 kDa, a molekularna težina samog proteinskog dijela je 56 kDa. Nakon aktivacije lijeka Refixia, cijepa se aktivacijski peptid uključujući i polietilenglikolnu skupinu od 40 kDa, ostavljajući nativnu aktiviranu molekulu faktora IX.

Faktor IX jednolančani je glikoprotein. To je faktor zgrušavanja koji ovisi o vitaminu K i sintetizira se u jetri. Faktor IX aktiviraju faktor XIa i kompleks faktora VII i tkivnog faktora. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i stvara se krvni ugrušak. Hemofilija B je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora IX, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora IX u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost

Program kliničkog ispitivanja uključivao je jedno ispitivanje faze 1 i pet multicentričnih, nekontroliranih ispitivanja faze 3. Svi bolesnici imali su tešku (razina faktora IX < 1%) ili umjereno tešku (razina faktora IX ≤ 2%) hemofiliju B.

Potrebno je napomenuti da godišnja stopa krvarenja (GSK) nije usporediva između različitih koncentrata faktora i različitih kliničkih ispitivanja.

Profilaksa

Sto jedan od prethodno liječenih i prethodno neliječenih bolesnika svih dobnih skupina liječen je dozom od 40 IU/kg jednom tjedno u svrhu profilakse, a 40 (40%) tih bolesnika nije imalo epizode krvarenja (vidjeti detalje dolje).

Pivotalno ispitivanje

Pivotalno ispitivanje obuhvaćalo je 74 adolescentna (13-17 godina) i odrasla (18-65 godina) prethodno liječena bolesnika (PTP). Ispitivanje je uključivalo otvorenu skupinu s liječenjem po potrebi u trajanju od približno 28 tjedana i dvije profilaktički liječene skupine s jednostruko slijepom randomizacijom koje su dobivale 10 IU/kg ili 40 IU/kg jednom tjedno tijekom približno 52 tjedna. Prilikom usporedbe bolesnika koji su primali 10 IU/kg i 40 IU/kg, stopa krvarenja na godišnjoj razini bolesnika koji su se nalazili u skupini na 40 IU/kg bila je za 49% niža od stope krvarenja (95%CI: 5%;73%) bolesnika u skupini na 10 IU/kg ($p<0,05$).

Medijan (interkvartilni raspon) GSK-a u bolesnika (13–65 godina) liječenih dozom od 40 IU/kg jednom tjedno u svrhu profilakse bio je 1,04 (0,00; 4,01) dok je traumatski GSK bio 0,00 (0,00; 2,05), GSK za zglobove bio je 0,97 (0,00; 2,07) i spontani GSK 0,00 (0,00; 0,99).

U ovom pivotalnom ispitivanju u adolescenata i odraslih bolesnika bilo je 70 epizoda probojnog krvarenja kod 16 od 29 bolesnika u skupini profilakse s 40 IU/kg. Ukupna stopa uspjeha u liječenju probojnih krvarenja bila je 97,1% (67 od 69 ocijenjenih krvarenja). Ukupno je 69 (98,6%) od 70 epizoda krvarenja liječeno jednom injekcijom. Epizode krvarenja liječene lijekom Refixia u dozi od 40 IU/kg bile su blaga ili umjerena krvarenja.

U skupini od 29 odraslih i adolescentnih liječenih bolesnika, 13 bolesnika s 20 ciljnih zglobova liječeno je godinu dana tjednom dozom profilakse od 40 IU/kg. Na kraju ispitivanja osamnaest od tih 20 zglobova (90 %) nije se više smatralo ciljnim zglobovima.

Liječenje po potrebi

U pivotalnom ispitivanju sudjelovala je nerandomizirana skupina od 15 bolesnika liječenih po potrebi režimom od 40 IU/kg za blaga i umjerena krvarenja i 80 IU/kg za teška krvarenja. Ukupna stopa uspjeha (definirana kao izvrsna ili dobra) liječenja krvarenja bila je 95% s 98% krvarenja liječenih jednom ili dvjema injekcijama.

Pedijatrijska populacija

Prethodno liječeni bolesnici (PTP)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Refixia za profilaksu i liječenje krvarenja ocijenjene su u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju faze 3 s jednom skupinom. U glavnoj fazi pedijatrijskog ispitivanja u prethodno liječenih bolesnika, 25 bolesnika, inicijalno uključenih u dobi od 0 do 12 godina, primalo je rutinsku profilaktičku dozu od 40 IU/kg lijeka Refixia jednom tjedno tijekom 52 tjedna. Bolesnici su bili stratificirani u dvije dobne skupine; 12 bolesnika bilo je u dobi od 0 do 6 godina i 13 bolesnika u dobi od 7 do 12 godina u trenutku potpisivanja informiranog pristanka. U fazi produžetka, 22 bolesnika nastavila su liječenje i 12 od njih imalo je do 8 godina rutinskog profilaktičkog liječenja. Glavni rezultati djelotvornosti u bolesnika ≤ 12 godina, s podjelom na glavnu fazu i fazu produžetka, prikazani su u Tablici 4 prema dobi u trenutku randomizacije.

Tablica 4: Godišnja stopa krvarenja (GSK) u pedijatrijskom ispitivanju prethodno liječenih bolesnika – glavna faza i faza produžetka

	Glavna faza		Faza produžetka	
Dob bolesnika	≤ 6 godina N=12	7-12 godina N=13	≤ 6 godina N=11	7-12 godina N=11
Prosječno razdoblje liječenja (godine)	1,05	1,27	7,71	6,85
Ukupna GSK				
Srednja vrijednost (Poissonova procjena) (95% CI)	0,87 (0,38; 2,01)	1,88 (1,14; 3,09)	0,62 (0,30; 1,32)	0,78 (0,34; 1,80)
Medijan (interkvartilni raspon)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,31 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Zbog dugog trajanja ispitivanja, nekoliko bolesnika prekoračilo je dobne skupine te je 10 bolesnika koji su inicijalno uključeni u dobi od ≤ 6 godina također doprinijelo dobnoj skupini od 7 do 12 godina. U skupini od 7 do 12 godina, 10 bolesnika je prešlo u skupinu od 13 do 17 godina. Od tih bolesnika, 3 je zatim prešlo u skupinu ≥18 godina. Uzimajući u obzir stvarnu dob za glavnu fazu i fazu produžetka ispitivanja zajedno, ukupni medijan GSK-a/GSK po Poissonovoj procjeni iznosili su 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) u bolesnika u dobi od ≤ 6 godina i 0,52/0,92 (95% CI: 0,47; 1,78) u bolesnika u dobi od 7 do 12 godina. U bolesnika u dobi od ≤ 6 godina i 7-12 godina (tim redoslijedom), ukupni medijan GSK-a/GSK po Poissonovoj procjeni iznosili su 0,00/0,20 (95% CI: 0,09; 0,47) i 0,00/0,22 (95% CI: 0,05; 0,92) za spontana krvarenja te 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) i 0,33/0,64 (95% CI: 0,31; 1,31) za traumatska krvarenja. Uspjeh liječenja (definiran kao izvrstan ili dobar odgovor) je zaključen u 88,6% epizoda krvarenja u bolesnika u dobi od ≤ 6 godina i u 92,0% epizoda krvarenja u bolesnika u dobi 7-12 godina. Četiri od 25 bolesnika (16%) nisu imala nikakva krvarenja tijekom ispitivanja. Srednja vrijednost godišnje potrošnje za profilaksu iznosila je 2209,3 (SD: 79,3) IU/kg u bolesnika u dobi od ≤ 6 godina i 2324,9 (SD: 83,5) IU/kg u bolesnika u dobi 7-12 godina. Dva bolesnika su imala ciljne zglobove na početku ispitivanja, za koje se smatralo da su riješeni u glavnoj fazi. Nijedan bolesnik nije razvio nove ciljne zglobove u ispitivanju.

Prethodno neliječeni bolesnici (PUP)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Refixia za profilaksu i liječenje krvarenja ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom, nekontroliranom ispitivanju faze 3 s jednom skupinom. Od 54 izložena bolesnika (< 6 godina), njih 47 (87%) završilo je glavnu fazu, a njih 42 (77,8%) završilo je fazu produžetka. Glavni rezultati djelotvornosti, s podjelom na glavnu fazu i fazu produžetka, prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Godišnja stopa krvarenja (GSK) u pedijatrijskom ispitivanju prethodno neliječenih bolesnika – glavna faza i faza produžetka

	Glavna faza N=51	Faza produžetka N=46
Prosječno razdoblje liječenja (godine)	0,78	3,34
Ukupna GSK		
Srednja vrijednost (Poissonova procjena) (95% CI)	0,78 (0,33; 1,82)	0,69 (0,41; 1,15)
Medijan (interkvartilni raspon)	0,00 (0,00; 1,02)	0,20 (0,00; 0,71)

Ukupni medijan GSK-a iznosio je 0,00 za epizode spontanog, traumatskog krvarenja i krvarenja u zglobove u glavnoj fazi te 0,20 u fazi produžetka. U prethodno neliječenih bolesnika na profilaksi, medijan GSK-a/ GSK po Poissonovoj procjeni iznosili su 0,33/0,71 (95% CI: 0,41; 1,22) u glavnoj fazi i fazi produžetka. Tijekom razdoblja ispitivanja, GSK po Poissonovoj procjeni iznosila je 0,13 (95% CI: 0,05; 0,37) za spontana krvarenja i 0,56 (95% CI: 0,32; 0,98) za traumatska krvarenja (medijan GSK iznosio je 0 za oba). 47,8% prethodno neliječenih bolesnika nije imalo nikakva krvarenja. Nijedan pedijatrijski bolesnik nije razvio ciljne zglobove u ispitivanju. Od 200 krvarenja,

194 (97,0%) je uspješno liječeno s izvrsnim ili dobrim rezultatom, a 182 (91%) je liječeno jednom injekcijom. Od 194 uspješno liječena krvarenja, 92,8% zahtijevalo je samo jednu injekciju lijeka Refixia za uspješno liječenje.

Ukupna hemostatska djelotvornost

Epizode krvarenja liječene su lijekom Refixia u dozi od 40 IU/kg za blaga ili umjerena krvarenja ili u dozi od 80 IU/kg za teška krvarenja, pri čemu je jedno krvarenje ocijenjeno kao teško. Ukupnu procjenu hemostatske djelotvornosti obavio je bolesnik ili njegovatelj (za liječenje kod kuće) ili ispitivač na mjestu ispitivanja (za liječenje pod nadzorom zdravstvenog radnika) koristeći 4-stupanjsku ljestvicu za izvrsno, dobro, umjereno ili slabo.

Ukupna stopa uspjeha (definirana kao izvrsna ili dobra) u liječenju krvarenja u prethodno liječenih bolesnika iznosila je 91,6% (645 od 704). Od 704 liječena krvarenja opažena u 85 (80,9%) od 105 bolesnika, 608 (86,4%) krvarenja riješeno je 1 injekcijom, a 72 (10,2%) krvarenja riješena su s 2 injekcije lijeka Refixia.

Stopa uspjeha i doza potrebna za liječenje epizoda krvarenja nisu ovisile o mjestu krvarenja. Stopa uspjeha liječenja epizoda krvarenja nije ovisila ni o tome je li bila riječ o traumatskom ili spontanom krvarenju.

Kirurški zahvat

Od ukupno pet ispitivanja, jedno je bilo posvećeno ispitivanju primjene kod kirurških zahvata, u koje je uključeno ukupno 20 većih i 105 manjih kirurških zahvata. Hemostatski učinak lijeka Refixia potvrđen je tijekom kirurških zahvata sa stopom uspjeha od 100% u 20 većih kirurških zahvata uključenih u ispitivanje. Svi procijenjeni manji kirurški zahvati uspješno su obavljeni.

U ispitivanju posvećenom primjeni kod kirurških zahvata, analiza djelotvornosti uključivala je 13 većih kirurških zahvata obavljenih na 13 prethodno liječenih odraslih i adolescentnih bolesnika. Zahvati su uključivali 9 ortopedskih, 1 gastrointestinalnu i 3 operacije u usnoj šupljini. Bolesnici su primili 1 prijeoperacijsku injekciju od 80 IU/kg na dan operacije i, nakon operacije, injekcije od 40 IU/kg. Prijeoperacijska doza od 80 IU/kg lijeka Refixia bila je učinkovita i nijednom bolesniku nije bila potrebna dodatna doza na dan operacije. U razdoblju nakon operacije, od 1. do 6. dana i od 7. do 13. dana, medijan dodatno primijenjenih doza od 40 IU/kg bio je 2,0 odnosno 1,5. Srednja vrijednost ukupne potrošnje lijeka Refixia tijekom i nakon kirurškog zahvata bila je 241 IU/kg (raspon: 81-460 IU/kg).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lijek Refixia ima produljeni poluvijek u usporedbi s neizmijenjenim faktorom IX. Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka Refixia provedena su u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom B (faktor IX $\leq 2\%$). Analiza uzoraka plazme provedena je primjenom jednostupanjskog testa koagulacije.

Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata i odraslih prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6 Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže za lijek Refixia (40 IU/kg) u adolescentnih i odraslih prethodno liječenih bolesnika (geometrijska srednja vrijednost (CV%))

Farmakokinetički parametar	13–17 godina N=3	≥18 godina N=6
Poluvijek ($t_{1/2}$) (sati)	103 (14)	115 (10)
Prirast po jedinici doze (IR) (IU/ml po IU/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Površina ispod krivulje (AUC) _{0-168h} (IU*sati/ml)	91 (22)	93 (15)
Klirens (CL) (ml/sat/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Srednja vrijednost vremena zadržavanja (MRT) (sati)	144 (15)	158 (10)
Volumen distribucije (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Aktivnost faktora IX 168 h nakon doziranja (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klirens = klirens prilagođen prema tjelesnoj težini. Prirast po jedinici doze (engl. *incremental recovery*, IR) = prirast po jedinici doze 30 min nakon doziranja. Volumen distribucije = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema tjelesnoj težini. CV (engl. *coefficient of variation*) = koeficijent varijacije. MRT (engl. *Mean residence time*) = srednja vrijednost vremena zadržavanja.

Svi bolesnici procijenjeni u farmakokinetičkoj sesiji u stanju dinamičke ravnoteže imali su razine aktivnosti faktora IX iznad 0,24 IU/ml 168 sati nakon doziranja 40 IU/kg jednom tjedno.

Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Refixia navedeni su po dobnim skupinama u Tablici 7.

Tablica 7 Farmakokinetički parametri jednokratne doze lijeka Refixia (40 IU/kg) u prethodno liječenih bolesnika po dobnim skupinama (geometrijska srednja vrijednost (CV%))

Farmakokinetički parametar	0–6 godina N=12	7–12 godina N=13	13–17 godina N=3	≥18 godina N=6
Poluvijek ($t_{1/2}$) (sati)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Prirast po jedinici doze (IR) (IU/ml po IU/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Površina ispod krivulje (AUC) _{inf} (IU*sati/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klirens CL (ml/sat/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Srednja vrijednost vremena	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

Farmakokinetički parametar	0–6 godina N=12	7–12 godina N=13	13–17 godina N=3	≥18 godina N=6
zadržavanja (MRT) (sati)				
Volumen distribucije (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Aktivnost faktora IX 168 h nakon doziranja (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klirens = klirens prilagođen prema tjelesnoj težini. Prirast po jedinici doze (engl. *incremental recovery*, IR) = prirast po jedinici doze 30 min nakon doziranja. Volumen distribucije = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema tjelesnoj težini. CV (engl. *coefficient of variation*) = koeficijent varijacije. MRT (engl. *Mean residence time*) = srednja vrijednost vremena zadržavanja.

Kako je i očekivano, klirens prilagođen prema tjelesnoj težini veći je u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika u usporedbi s odraslima. Nije bilo potrebno prilagođavanje doze u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata u kliničkim ispitivanjima.

Srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže navedene su u Tablici 8; na temelju svih mjerenja koja su provedena svakih 8 tjedana, a prije primjene doze i u stanju dinamičke ravnoteže, kod svih bolesnika s doziranjem 40 IU/kg jednom tjedno.

Tablica 8 Srednje vrijednosti najnižih koncentracija* lijeka Refixia (40 IU/kg) u stanju dinamičke ravnoteže

	0–6 godina (PTP) N=12	7–12 godina (PTP) N=13	13–17 godina (PTP) N=9	18–65 godina (PTP) N=20	0-5 godina (PUP) N=51
Procijenjena srednja vrijednost najnižih koncentracija faktora IX IU/ml (95% CI)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)	0,17 (0,16; 0,18)

* Najniže koncentracije faktora IX = aktivnost faktora IX izmjerena prije sljedeće tjedne doze (5 do 10 dana nakon doziranja) u stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika je ispitivana u 16 odraslih i adolescentnih bolesnika, od kojih je 6 bilo normalne tjelesne težine (ITM 18,5–24,9 kg/m²), a 10 ih je imalo prekomjernu tjelesnu težinu (ITM 25–29,9 kg/m²). Nije bilo vidljivih razlika u farmakokinetičkim profilima između bolesnika normalne i prekomjerne težine.

U pedijatrijskom ispitivanju prethodno liječenih i prethodno neliječenih bolesnika, procijenjene srednje vrijednosti najnižih koncentracija faktora IX u stanju dinamičke ravnoteže bile su unutar raspona blage hemofilije (tj. 0,05–0,4 IU/ml), bez obzira na dob.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na nezrelim mužjacima štakora u dobi od 3 do 13 tjedana (što odgovara dobi od 2 do 16 godina u ljudi) provedeno je ispitivanje juvenilne neurotoksičnosti u životinja s ciljem procjene potencijalne neurotoksičnosti lijeka Refixia pri intravenskoj primjeni 120–1200 IU/kg/dvaput tjedno, nakon kojeg

je slijedilo razdoblje bez liječenja u trajanju od 13 tjedana. Doze su bile 6-60 puta veće od tjedne kliničke doze od 40 IU/kg. Imunohistokemijskim bojenjem je otkriven polietilenglikol (PEG) u koroidnom spletu, hipofizi, cirkumventrikularnim organima i kranijalnim motornim neuronima. Doziranje lijeka Refixia u juvenilnih štakora nije rezultiralo nikakvim funkcionalnim niti patološkim učincima, mjereno neurobihevioralnim/neurokognitivnim testovima, uključujući motoričku aktivnost, senzornu funkciju, učenje i pamćenje te rast, spolno sazrijevanje i plodnost.

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima, blagi i prolazni tremor primijećen je 3 sata nakon doziranja, a smanjenje unutar 1 sata. Ti tremori primijećeni su kod doza lijeka Refixia (3750 IU/kg), koje su >90 puta više od preporučenih doza (40 IU/kg) u ljudi. Nije utvrđen nikakav mehanizam u pozadini tremora. Tremori nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima.

Neklinički podaci ne ukazuju na rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima.

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima, polietilenglikol (PEG) od 40 kDa je otkriven imunohistokemijskim bojenjem u epitelnim stanicama koroidnog spleta mozga. Taj nalaz nije bio vezan uz oštećenje tkiva ili neuobičajene kliničke znakove.

U ispitivanjima distribucije i izlučivanja na miševima i štakorima pokazalo se da je polietilenglikol (PEG) od 40 kDa, dio lijeka Refixia, široko distribuiran i da se eliminira iz organa te izlučuje putem plazme u urin (42-56%) i stolicom (28-50%). Na temelju modeliranih podataka, koristeći primijećena terminalna poluvremena (15-49 dana) u ispitivanjima distribucije u tkivima štakora, polietilenglikolni dio (PEG) od 40 kDa dostići će stanje dinamičke ravnoteže u svim ljudskim tkivima tijekom 1-4,5 godina liječenja.

Omjeri izloženosti PEG-u u koroidnom spletu, izmjereni u životinja na razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u odnosu na očekivanu kliničku izloženost PEG-u, bili su u rasponu od 5 puta većih u ispitivanju neurotoksičnosti u juvenilnih štakora do 6 puta većih u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio kancerogeni potencijal lijeka Refixia niti ispitivanja kojima bi se utvrdio učinak lijeka Refixia na genotoksičnost, plodnost, razvoj ili reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

natrijev klorid
histidin
saharoza (E473)
polisorbat 80 (E433)
manitol (E421)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)

Otapalo

histidin
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili rekonstituirati s otopinama za infuziju osim s priloženom otopinom histidina.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno

30 mjeseci. Unutar roka valjanosti lijek Refixia može se čuvati na temperaturi do 30 °C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine. Kad se jednom izvadi iz hladnjaka, lijek se ne smije ponovno vraćati u hladnjak. Na kutiji lijeka zabilježite datum početka čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi.

Nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom 24 sata kad se čuva u hladnjaku (2 °C–8 °C) te tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi (≤ 30 °C) zaštićen od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek treba se odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te se normalno ne preporučuje čuvanje dulje od 4 sata na sobnoj temperaturi (≤ 30 °C) ili dulje od 24 sata u hladnjaku (2 °C–8 °C), osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Rekonstituirani lijek čuvati u bočici.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja na sobnoj temperaturi i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svako pakiranje sadrži:

- 1 staklenu bočicu (staklo tipa I) s praškom i čepom od klorobutilne gume
- 1 sterilni nastavak za bočicu za rekonstituciju
- 1 napunjenu štrcaljku s 4 ml otopine histidina s graničnikom (polipropilen), gumenim čepom klipa (bromobutil) i zatvaračem vrha štrcaljke s čepom (bromobutil)
- 1 potisni klip (polipropilen).

Veličina pakiranja: 1.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek Refixia primjenjuje se intravenski nakon rekonstitucije praška s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Nakon rekonstitucije otopina je bistra i bezbojna do blago žuta tekućina, bez vidljivih čestica. Prije primjene potrebno je vizualno pregledati jesu li u rekonstituiranom lijeku prisutne vidljive čestice i promjena boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge. Rekonstituirani lijek čuvati u bočici.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti uputu o lijeku.

Brzina primjene treba se odrediti prema razini ugodnosti za bolesnika i ne smije biti veća od maksimalne brzine injekcije od 4 ml/min.

Potrebni su i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovi medicinski proizvodi nisu uključeni u pakiranje lijeka Refixia.

Uvijek primjenjivati aseptičku tehniku.

Zbrinjavanje

Nakon injiciranja zbrinite štrcaljku s infuzijskim setom te bočicu s nastavkom za bočicu na siguran način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. lipnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): kako bi se ispitali mogući učinci nakupljanja PEG-a u koroidnom spletu mozga i drugim tkivima/organima, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji proizlaze iz registra bolesnika oboljelih od hemofilije u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Predaja rezultata ispitivanja: Q2-2028

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Prašak: 500 IU nonakog beta pegola (pribl. 125 IU/ml nakon pripreme)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu, nakon pripreme

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine.

Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1193/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Refixia 500 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Prašak: 1000 IU nonakog beta pegola (pribl. 250 IU/ml nakon pripreme)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu, nakon pripreme

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine.

Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1193/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 1000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Refixia 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Prašak: 2000 IU nonakog beta pegola (pribl. 500 IU/ml nakon pripreme)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu, nakon pripreme

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine.

Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1193/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 2000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Refixia 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Refixia 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol
(rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Prašak: 3000 IU nonakog beta pegola (pribl. 750 IU/ml nakon pripreme)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbit 80, manitol, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

Otapalo: histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Pakiranje sadrži: 1 bočicu s praškom, 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, 1 potisni klip i 1 nastavak za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu, nakon pripreme

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 godine.

Ne smije se vraćati u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1193/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Refixia 3000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Refixia 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog beta pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3000 IU

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek Refixia

Otopina histidina

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 ml

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Refixia 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Refixia 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
nonakog beta pegol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Refixia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Refixia
3. Kako primjenjivati lijek Refixia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Refixia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Refixia i za što se koristi

Što je Refixia

Refixia sadrži djelatnu tvar nonakog beta pegol. To je dugodjelujuća verzija faktora IX. Faktor IX je protein koji se prirodno nalazi u krvi i pomaže zaustaviti krvarenja.

Za što se Refixia koristi

Refixia se koristi za liječenje i sprječavanje krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom B (urođen nedostatak faktora IX).

U bolesnika s hemofilijom B, faktor IX nedostaje ili nema ispravnu funkciju. Refixia zamjenjuje taj faktor IX koji nedostaje ili ne djeluje pravilno te pomaže u stvaranju ugrušaka na mjestu krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Refixia

Nemojte primjenjivati lijek Refixia

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, obratite se svom liječniku prije nego što primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Sljedivost

Važno je voditi evidenciju o broju serije Vašeg lijeka Refixia. Stoga, svaki put kada upotrijebite novo pakiranje lijeka Refixia, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Serija“) i čuvajte ove podatke na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije i razvoj inhibitora

U rijetkim slučajevima postoji rizik od pojave iznenadne i teške alergijske reakcije (npr. anafilaktičke reakcije) na lijek Refixia. Odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako imate znakove alergijske reakcije, kao što su osip, koprivnjača, urtike, svrbež velikih površina kože, crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka, poteškoće pri gutanju ili disanju, nedostatak zraka, piskanje pri disanju, stezanje u prsnom košu, blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca i/ili omaglica.

Možda će Vam biti potrebna hitna liječnička pomoć. Vaš će liječnik možda obaviti i pretragu krvi kako bi provjerio jeste li razvili inhibitore faktora IX (neutralizirajuća protutijela) na lijek jer se inhibitori mogu razviti zajedno s alergijskim reakcijama. Ako imate takve inhibitore, možete imati veći rizik od pojave iznenadnih i teških alergijskih reakcija (npr. anafilaktičke reakcije) tijekom budućeg liječenja faktorom IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija na lijekove koji sadrže faktor IX, početno liječenje lijekom Refixia treba provesti u bolnici ili u prisutnosti zdravstvenog radnika na mjestu gdje se po potrebi može pružiti odgovarajuća medicinska pomoć u slučaju alergijskih reakcija.

Odmah se obratite liječniku ako se krvarenje ne zaustavi kako bi trebalo ili ako morate značajno povećati količinu lijeka Refixia koju trebate kako biste zaustavili krvarenje. Vaš će liječnik napraviti pretragu krvi kako bi provjerio jeste li razvili inhibitore (neutralizirajuća protutijela) na lijek Refixia. Rizik razvoja inhibitora najveći je u osoba koje nisu prethodno liječene lijekovima s faktorom IX, tipično u male djece.

Krvni ugrušci

Obratite se svom liječniku ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas jer postoji povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka tijekom liječenja lijekom Refixia:

- nedavno ste imali kirurški zahvat
- bolujete od neke druge ozbiljne bolesti, npr. bolesti jetre, bolesti srca ili imate rak
- imate faktore rizika za bolest srca, npr. visoki krvni tlak, pretilost ili pušenje.

Poremećaj funkcije bubrega (nefrotski sindrom)

U rijetkim slučajevima postoji rizik od razvoja određenog poremećaja funkcije bubrega koji se naziva „nefrotski sindrom“ nakon visokih doza faktora IX u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u povijesti bolesti.

Poteškoće povezane s kateterom

Ako imate centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), na mjestu postavljenog katetera mogu se razviti infekcije ili krvni ugrušci.

Drugi lijekovi i Refixia

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete lijek Refixia.

Upravljanje vozilima i strojevima

Refixia ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Refixia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija. U slučaju liječenja većim brojem bočica, potrebno je uzeti u obzir ukupni sadržaj natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Refixia

Liječenje lijekom Refixia započet će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom B. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni kako primijeniti lijek Refixia.

Liječnik će Vam izračunati ispravnu dozu lijeka. Doza će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o tome za što se lijek primjenjuje.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka Refixia je 40 internacionalnih jedinica (IU) po kg tjelesne težine. Daje se u obliku jedne injekcije svaki tjedan. Vaš liječnik može odabrati drugu dozu ili promijeniti učestalost primanja injekcije, ovisno o Vašoj potrebi.

Liječenje krvarenja

Uobičajena doza lijeka Refixia je 40 internacionalnih jedinica (IU) po kg tjelesne težine. Ovisno o mjestu i težini krvarenja možda ćete trebati višu dozu (80 IU po kg) ili dodatne injekcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o potrebnoj dozi i broju injekcija.

Primjena u djece i adolescenata

Refixia se može primjenjivati u djece i adolescenata svih dobi. Doza za djecu i adolescente se također računa ovisno o tjelesnoj težini i jednaka je onoj za odrasle.

Kako se Refixia primjenjuje

Refixia je dostupna u obliku praška i otapala od kojih se priprema otopina (rekonstitucija) i primjenjuje se injekcijom u venu. Za više informacija pogledajte „Upute za uporabu lijeka Refixia“.

Ako primijenite više lijeka Refixia nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Refixia nego što ste trebali, obratite se svom liječniku.

Odmah se obratite liječniku ako morate značajno povećati količinu lijeka Refixia koju trebate kako biste zaustavili krvarenje. Za dodatne informacije pogledajte dio 2 „Alergijske reakcije i razvoj inhibitora“.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Refixia

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, injicirajte propuštenu dozu čim se sjetite. Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako imate nedoumica, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati lijek Refixia

Ako prestanete primjenjivati lijek Refixia, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće stati. Nemojte prestati primjenjivati lijek Refixia bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće su alergijske reakcije na ovaj lijek.

U slučaju pojave iznenadnih i teških alergijskih reakcija (npr. anafilaktička reakcija) primjena injekcije se mora odmah prekinuti. Odmah se obratite liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako imate rane znakove teške alergijske reakcije (anafilaktička reakcija) kao što su:

- poteškoće pri gutanju ili otežano disanje
- nedostatak zraka ili piskanje pri disanju
- stezanje u prsnom košu
- crvenilo i/ili oticanje usana, jezika, lica ili šaka
- osip, koprivnjača, urtike ili svrbež
- blijeda i hladna koža, ubrzani otkucaji srca i/ili omaglica (niski krvni tlak).

U djece koja se prethodno nisu liječila lijekovima koji sadrže faktor IX, mogu se često (u do 1 na 10 bolesnika) stvarati inhibitori (vidjeti dio 2). Ukoliko se to dogodi, lijek može prestati pravilno djelovati pa se u Vašeg djeteta može javiti krvarenje koje ne prestaje. Ukoliko se to dogodi, morate se odmah obratiti liječniku.

Pri primjeni lijeka Refixia primijećene su sljedeće nuspojave:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije (preosjetljivost). Mogu biti teške i opasne po život (anafilaktičke reakcije)
- svrbež (pruritus)
- kožne reakcije na mjestu injiciranja
- osjećaj mučnine
- osjećaj teškog umora
- osip
- djeca prethodno neliječena lijekovima koji sadrže faktor IX: neutralizirajuća protutijela (inhibitori), anafilaktičke reakcije.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- osjećaj lupanja srca
- navale vrućine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Refixia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Refixia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, te na naljepnicama na bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Čuvati bočicu u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Refixia se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom razdoblja od najviše 1 godine. Zabilježite na kutiji datum kada je lijek Refixia izvađen iz hladnjaka i stavljen na sobnu temperaturu. Taj novi rok valjanosti ne smije biti nakon onog prvobitno navedenog na kutiji. Ako se lijek ne iskoristi prije novog roka valjanosti, potrebno ga je baciti. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku.

Injekciju primijenite odmah nakon pripreme otopine (rekonstitucija). Ako se ne može primijeniti odmah, primijenite je u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C ili u roku od 4 sata ako se čuva izvan hladnjaka na maksimalnoj temperaturi od 30°C.

Prašak u bočici bijele je do bjelkaste boje. Nemojte upotrijebiti prašak ako mu se boja promijenila.

Pripremljena otopina je bistra i bezbojna do blago žuta. Nemojte upotrijebiti pripremljenu otopinu ako primijetite bilo kakve čestice ili ako je došlo do promjene boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Refixia sadrži

- Djelatna tvar je nonakog beta pegol (pegilirani humani koagulacijski faktor IX (rDNA)). Jedna bočica lijeka Refixia nominalno sadrži 500 IU, 1000 IU, 2000 IU ili 3000 IU nonakog beta pegola, što nakon pripreme s otopinom histidina približno odgovara 125 IU/ml, 250 IU/ml, 500 IU/ml odnosno 750 IU/ml.
- Drugi sastojci u prašku su natrijev klorid, histidin, saharoza, polisorbitat 80, manitol, natrijev hidroksid i kloridna kiselina. Pogledajte dio 2. „Refixia sadrži natrij”.
- Sastojci u steriliziranom otapalu su histidin, voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

Kako Refixia izgleda i sadržaj pakiranja

- Refixia je dostupna kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (500 IU, 1000 IU, 2000 IU ili 3000 IU praška u bočici i 4 ml otapala u napunjenoj štrcaljki, potisni klip i nastavak za bočicu – veličina pakiranja: 1).
- Prašak je bijel do bjelkast, a otapalo je bistro i bezbojno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu lijeka Refixia

Prije primjene lijeka Refixia pažljivo pročitajte ove upute.

Refixia dolazi u obliku praška. Prije injiciranja mora se pripremiti (rekonstituirati) otopina s otapalom koje dolazi u štrcaljki. Otapalo je otopina histidina. Pripremljena otopina mora biti injicirana u venu (intravenska (i.v.) injekcija). Pribor u ovome pakiranju namijenjen je za pripremu i injiciranje lijeka Refixia.

Trebat će Vam i infuzijski set (cjevčica i leptirasta igla), sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri. Ovi medicinski proizvodi nisu uključeni u pakiranje lijeka Refixia.

Nemojte koristiti pribor ako niste s liječnikom ili medicinskom sestrom prošli odgovarajuću edukaciju.

Uvijek operite ruke i pobrinite se da područje oko Vas bude čisto.

Kada pripremate i injicirate lijek izravno u venu, važno je **koristiti čistu tehniku bez mikroorganizama (aseptička tehnika)**. Nepravilnom tehnikom u krvotok se mogu unijeti mikroorganizmi koji mogu uzrokovati infekciju krvi.

Nemojte otvarati pribor dok niste spremni da ga primijenite.

Nemojte koristiti pribor ako je pao ili ako je oštećen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte koristiti pribor ako mu je istekao rok valjanosti. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. Rok valjanosti otisnut je na kutiji, bočici, nastavku za bočicu i napunjenoj štrcaljki.

Nemojte koristiti pribor ako sumnjate da je onečišćen. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

Nemojte bacati u otpad niti jedan predmet iz pribora dok ne injicirate pripremljenu otopinu.

Pribor je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

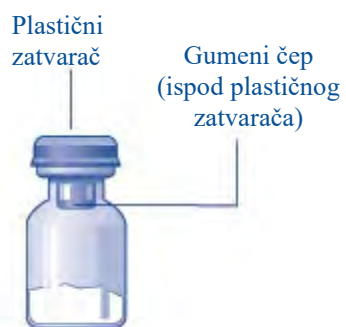
Sadržaj

Pakiranje sadrži:

- 1 bočicu s praškom Refixia
- 1 nastavak za bočicu
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom
- 1 potisni klip (nalazi se ispod štrcaljke)

Pregled

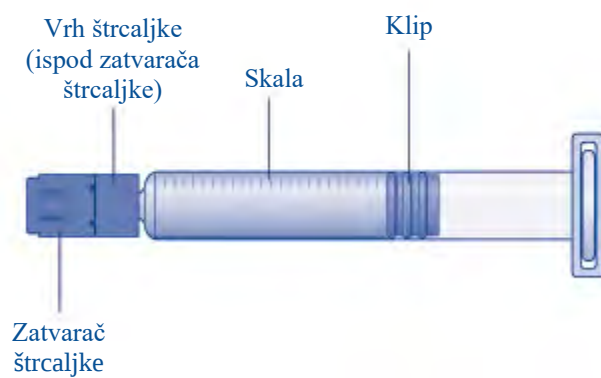
Bočica s praškom Refixia



Nastavak za bočicu



Napunjena štrcaljka s otapalom

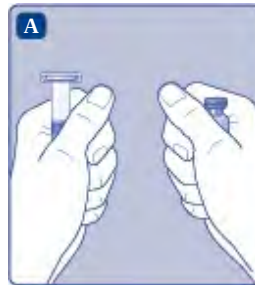


Potisni klip



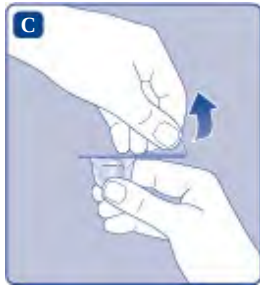
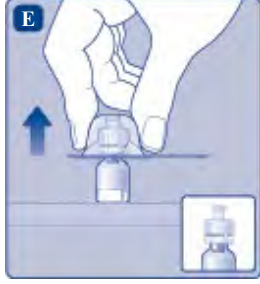
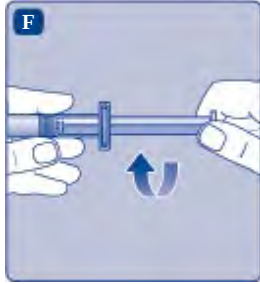
1. Pripremite bočicu i štrcaljku

- **Uzmite onoliki broj pakiranja lijeka Refixia koliko trebate.**
- **Provjerite rok valjanosti.**
- **Provjerite naziv, jačinu i boju** na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek.
- **Operite ruke** i dobro ih osušite čistim ručnikom ili na zraku.
- Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. **Potisni klip ostavite u kutiji nedirnut.**
- **Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu.** To možete postići držeći ih u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke.
- **Ne koristite nikakav drugi način za zagrijavanje** bočice i napunjene štrcaljke.



- **Uklonite plastični zatvarač s bočice. Ako plastični zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu.**
- **Obrišite gumeni čep sterilnim alkoholnim tupferom** i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru.
- **Ne dirajte gumeni čep prstima jer na taj način možete prenijeti mikroorganizme.**



2. Pričvrstite nastavak za bočicu • Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu. Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog pokrova. Ako dotaknete šiljak na nastavku za bočicu, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.	
• Stavite bočicu na ravnu i čvrstu podlogu. • Preokrenite zaštitni pokrov i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu. Kad ste ga pričvrstili, nemojte odvajati nastavak za bočicu s bočice.	
• Lagano stisnite zaštitni pokrov palcem i kažiprstom kako je prikazano. Skinite zaštitni pokrov s nastavka za bočicu. Nemojte podići nastavak za bočicu s bočice kad skidate zaštitni pokrov.	
3. Pričvrstite potisni klip na štrcaljku • Uхватite potisni klip za široki kraj i izvadite ga iz kutije. Nemojte dodirivati bočne stranice niti navoj potisnog klipa. Ako dotaknete bočne stranice ili navoj, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. • Odmah spojite potisni klip sa štrcaljkom tako da ga navijate u smjeru kazaljke na satu u klip koji se nalazi u napunjenoj štrcaljki, sve dok ne osjetite otpor.	

• Uklonite zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji. • Nemojte dodirnuti vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke. Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju. Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.	
• Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor.	
4. Pripremite otopinu od praška i otapala • Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu s bočicom prema dolje. • Pritisnite potisni klip kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu.	
• Pritišćući potisni klip do kraja, nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Bočicu nemojte tresti jer će to izazvati pjenjenje. • Provjerite pripremljenu otopinu. Mora biti bistra i bezbojna do blago žuta i ne smije sadržavati vidljive čestice. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, nemojte koristiti otopinu. Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.	
Preporučuje se primijeniti lijek Refixia odmah nakon pripreme za primjenu. Naime, ako se ne primijeni odmah, lijek možda više neće biti sterilan, pa bi mogao uzrokovati infekcije. Ako ne možete odmah primijeniti pripremljenu otopinu lijeka Refixia, morate je upotrijebiti unutar 4 sata ako je čuvate na sobnoj temperaturi (do 30°C), odnosno unutar 24 sata ako je čuvate u hladnjaku (2°C–8°C). Pripremljeni lijek čuvajte u bočici. Pripremljenu otopinu lijeka Refixia ne smijete zamrzavati niti čuvati u štrcaljkama. Pripremljenu otopinu lijeka Refixia držite podalje od izravne svjetlosti.	



Ako za dozu trebate više od jedne bočice, ponovite korake od **A** do **J** s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama dok ne dobijete potrebnu dozu.

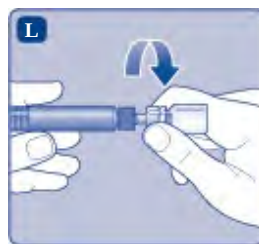
- **Držite potisni klip pritisnutim do kraja.**
- **Okrenite štrcaljku s bočicom naopako.**
- **Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag** dok pripremljena otopina puni štrcaljku.
- **Lagano povucite potisni klip prema dolje** kako biste uvukli pripremljenu otopinu u štrcaljku.
- **Ako trebate samo dio sadržaja bočice, pomoću skale na štrcaljki odredite koliko pripremljene otopine ćete uvući, u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.**

Ako se u bilo kojem trenutku u štrcaljki pojavi zrak, ubrizgajte ga natrag u bočicu.

- Dok držite bočicu okrenutu naopako, **lagano lupnite štrcaljku** kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.
- **Polako pritišćite potisni klip** dok svi mjehurići zraka ne izađu.



- Sa štrcaljke **odvijte nastavak za bočicu** zajedno s bočicom.
- **Nemojte dodirivati vrh štrcaljke.** Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.



5. Injicirajte pripremljenu otopinu

Refixia je sada spremna za injiciranje u venu.

- Injicirajte pripremljenu otopinu u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.
- Injicirajte polako tijekom 1 do 3 minute.
- Refixia se ne smije miješati s drugim intravenskim infuzijskim otopinama ili lijekovima.

Injiciranje lijeka Refixia putem konektora za primjenu bez igle za intravenske (i.v.) katetere

Oprez: Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla i oblikovana da bude kompatibilna sa standardnim luer-lock nastavcima. Neki konektori za primjenu bez igle s unutrašnjim šiljkom nisu kompatibilni s napunjenom štrcaljkom. Ova inkompatibilnost može onemogućiti primjenu lijeka i/ili dovesti do oštećenja konektora za primjenu bez igle.

Injiciranje otopine putem centralnog venskog pristupa (CVAD, engl. *central venous access device*) kao što su centralni venski kateter ili potkožni port:

- Koristite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika). Slijedite upute o pravilnoj uporabi Vašeg konektora i CVAD-a u suradnji s liječnikom ili medicinskom sestrom.
- Injiciranje u CVAD može zahtijevati uporabu sterilne plastične štrcaljke od 10 ml za uvlačenje pripremljene otopine. To treba učiniti odmah nakon koraka J.
- Ako CVAD liniju treba isprati prije ili nakon injekcije lijeka Refixia, upotrijebite 9 mg/ml otopinu natrijeva klorida za injekciju.

Odlaganje otpada

- **Nakon injiciranja, oprezno bacite u otpad** neiskorištenu otopinu lijeka Refixia, štrcaljku s infuzijskim setom, bočicu s nastavkom za bočicu i drugi otpadni materijal, u skladu s uputama koje ste dobili od ljekarnika.

Ne bacajte u obični kućni otpad.



Nemojte razdvajati pribor prije bacanja u otpad.

Pribor nemojte ponovno koristiti.