

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Refixia 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Refixia 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 500 IU nonakog beta pegolu*.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml lieku Refixia približne 125 IU nonakog beta pegolu.

Refixia 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 1 000 IU nonakog beta pegolu*.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml lieku Refixia približne 250 IU nonakog beta pegolu.

Refixia 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 2 000 IU nonakog beta pegolu*.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml lieku Refixia približne 500 IU nonakog beta pegolu.

Refixia 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 3 000 IU nonakog beta pegolu*.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml lieku Refixia približne 750 IU nonakog beta pegolu.

*rekombinantný ľudský faktor IX produkovaný v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO, Chinese Hamster Ovary) technológiou rekombinantnej DNA kovalentne konjugovaný na 40 kDa polyetylén glykolu (PEG).

Účinnosť (IU) sa stanovuje podľa Európskeho liekopisu jednostupňovým testom zrážania. Špecifická aktivita lieku Refixia je približne 144 IU/mg proteínu.

Refixia je purifikovaný rekombinantný ľudský faktor IX (rFIX) s 40 kDa polyetylén glykolom (PEG) s molekulovou hmotnosťou 40 kDa selektívne naviazaným na špecifické N-glykány v aktivačnom peptide rFIX. Pri aktivácii lieku Refixia sa aktivačný peptid vrátane 40 kDa časti polyetylén glykolovej skupiny odštiepi a zostane natívna aktivovaná molekula faktora IX. Primárna sekvencia aminokyseliny rFIX v lieku Refixia je identická s alelickou formou Ala148 faktora IX získaného z ľudskej plazmy. Počas kultivácie buniek, purifikácie, konjugácie alebo konečnej prípravy lieku Refixia sa nepoužívajú žiadne aditíva ľudského či živočíšneho pôvodu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely až takmer biely.

Rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

pH: 6,4.

Osmolalita: 272 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou B (vrodený deficit faktora IX).

Refixia sa môže používať pre všetky vekové skupiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

Monitorovanie liečby

Rutinné monitorovanie hladín aktivity faktora IX za účelom úpravy dávky nie je potrebné. V programe klinického skúšania nebola vykonaná úprava dávky. Priemerné najnižšie hladiny faktora IX v rovnovážnom stave ≥ 15 % boli pozorované u všetkých vekových skupín, podrobnosti pozri časť 5.2.

Kvôli interferencii polyetylén glykolu (PEG) v jednostupňovej analýze zrážania s rôznymi reakčnými činidlami na stanovenie aPTT sa odporúča použiť chromogénnu analýzu (napr. Rox Factor IX alebo Biophen), kde je potrebné monitorovanie. Ak chromogénna analýza nie je dostupná, odporúča sa použiť jednostupňovú analýzu zrážania s reakčným činidlom na stanovenie aPTT (napr. Cephascreen) spĺňajúce požiadavky na použitie s liekom Refixia. U produktov s modifikovaným dlhodobým účinkujúcim faktorom je známe, že výsledky jednostupňovej analýzy zrážania sú významne závislé od použitého reakčného činidla na stanovenie aPTT a referenčného štandardu. U lieku Refixia niektoré činidlá spôsobujú podhodnotenie (30 – 50 %), pričom väčšina činidiel obsahujúcich oxid kremičitý spôsobujú nadhodnotenie (viac ako 400 %) aktivity faktora IX. Preto by sa činidlá na báze oxidu kremičitého nemali používať. Ak chromogénna analýza alebo primerane vhodná jednostupňová analýza zrážania nie sú dostupné lokálne, odporúča sa využiť referenčné laboratórium.

Dávkovanie

Počet jednotiek podávaného faktora IX je vyjadrený v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré zodpovedajú súčasnému WHO štandardu pre lieky obsahujúce faktor IX. Aktivita faktora IX v plazme je vyjadrená buď v percentách (porovnaním k normálnej ľudskej plazme), alebo v medzinárodných jednotkách (porovnaním k medzinárodnému štandardu pre faktor IX v plazme).

Profylaxia

40 IU/kg telesnej hmotnosti raz týždenne.

Úprava dávok a intervaly podávania sa majú zväžiť na základe dosiahnutých hladín FIX a individuálnej tendencii krvácania. Najnižšie hladiny dosiahnuté v režime dávkovania 40 IU/kg raz týždenne sú zhrnuté v časti 5.2.

Pacientom s profylaxiou, ktorí si zabudnú podať dávku, sa odporúča použiť ju ihneď, ako to zistia, a potom pokračovať vo svojej zvyčajnej dávkovacej schéme raz týždenne. Nemá sa podávať dvojité dávka.

On-demand (podľa potreby) liečba

Dávka a trvanie substitučnej liečby závisia od miesta a závažnosti krvácania, pokyny na dávkovanie pri epizódach krvácania si pozrite v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Liečba epizód krvácania liekom Refixia

Stupeň krvácania	Odporúčaná dávka IU/kg lieku Refixia	Odporúčania ohľadom dávkovania
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalov alebo do ústnej dutiny. Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalov alebo hematóm.	40	Odporúča sa jedna dávka.
Závažné alebo život ohrozujúce krvácanie.	80	Je možné podať ďalšie dávky 40 IU/kg.

Chirurgický zákrok

Veľkosť dávky a intervaly dávkovania pri chirurgickom zákroku závisia od zákroku a od miestnych postupov. Všeobecné odporúčania nájdete v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 Liečba liekom Refixia pri chirurgickom zákroku

Typ chirurgického zákroku	Odporúčaná dávka IU/kg telesnej hmotnosti	Odporúčania ohľadom dávkovania
Menší chirurgický zákrok vrátane extrakcie zuba.	40	V prípade potreby je možné podať ďalšie dávky.
	80	Predoperačná dávka.

Typ chirurgického zákroku	Odporúčaná dávka IU/kg telesnej hmotnosti	Odporúčania ohľadom dávkovania
Veľký chirurgický zákrok.	40	Zvážte dve opakované dávky 40 IU/kg (v intervaloch 1–3 dni) v rámci prvého týždňa po chirurgickom zákroku. Kvôli dlhému polčasu premeny lieku Refixia môže byť frekvencia dávkovania v období po chirurgickom zákroku po prvom týždni predĺžená na raz týždenne, kým krvácanie neprestane a nedôjde k zahojeniu.

Pediatrická populácia

Odporúčania ohľadom dávky pre deti sú rovnaké ako pre dospelých (pre viac podrobností o pediatrických pacientoch pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Refixia sa podáva ako intravenózna bolusová injekcia počas niekoľkých minút po rekonštitúcii prášku na injekciu v histidínovom rozpúšťadle. Rýchlosť podávania sa má určiť tak, aby vyhovovala pacientovi, do maximálnej rýchlosti injekcie 4 ml/min.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

V prípade, keď si liek podáva pacient, alebo liek podáva opatrovateľ je potrebné príslušné školenie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alergická reakcia na škrečiu bielkovinu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hypersenzitivita

Pri používaní lieku Refixia sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie alergického typu. Liek obsahuje stopy škrečích bielkovín. Ak sa objavia príznaky precitlivenosti, pacienti majú byť poučení, aby ihneď prerušili liečbu týmto liekom a obrátili sa na svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o počiatočných prejavoch hypersenzitívnych reakcií, vrátane žihľavky, generalizovanej urtikárie, zvierania na hrudníku, sipotu, hypotenzie a anafylaxie.

V prípade šoku sa má dodržať štandardná medicínska liečba pri šoku.

Inhibítory

Po opakovanej liečbe liekmi s ľudským koagulačným faktorom IX majú byť pacienti monitorovaní ohľadom tvorby neutralizujúcich protilátok (inhibítorov), ktoré sa majú kvantifikovať Bethesda jednotkami (BU) pomocou príslušného biologického testovania.

V literatúre sa publikovali správy poukazujúce na koreláciu medzi výskytom inhibítora faktora IX a alergickými reakciami. Preto majú byť pacienti, u ktorých sa vyskytli alergické reakcie, vyšetrení na prítomnosť inhibítora. Je potrebné si uvedomiť, že pacienti s inhibítormi faktora IX môžu mať zvýšené riziko anafylaxie pri ďalšom vystavení sa faktoru IX.

Kvôli riziku alergických reakcií u liekov s faktorom IX majú byť prvé podania faktora IX, podľa posúdenia ošetrojúceho lekára, vykonané pod lekárskej dohľadom na mieste, kde je možné poskytnúť vhodnú lekársku starostlivosť pri alergických reakciách.

V prípade reziduálnych hladín aktivity FIX, existuje riziko interferencie, keď sa vykoná testovanie inhibítora pomocou Nijmegen modifikovanej metódy Bethesda testu. Preto je na zaistenie detekcie inhibítorov s nízkym titrom potrebný krok predhriatia alebo vhodné vymytie.

Tromboembólia

Kvôli možnému riziku trombotických komplikácií sa má začať klinický dohľad týkajúci sa včasných prejavov trombotickej a konzumpčnej koagulopatie príslušným biologickým testovaním, keď sa tento liek podáva pacientom s ochorením pečene, pacientom po operácii, novorodencom alebo pacientom s rizikom trombotického fenoménu alebo DIC. V každej z týchto situácií sa má zvážiť prínos liečby liekom Refixia oproti riziku týchto komplikácií.

Kardiovaskulárna príhoda

U pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba FIX zvýšiť kardiovaskulárne riziko.

Komplikácie spojené s katétrom

Ak je potrebný centrálny žilový katéter (CVAD, central venous access device), má sa brať do úvahy riziko komplikácií spojených s CVAD, vrátane bakteriémie a trombózy v mieste katetrizácie.

Pediatrická populácia

Uvedené varovania a upozornenia platia pre deti aj dospelých.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, čo znamená, že v podstate „neobsahuje sodík“. V prípade liečby viacerými injekčnými liekovkami sa má vziať do úvahy celkový obsah sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie liekov s ľudským koagulačným faktorom IX (rDNA) s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie s faktorom IX na zvieratách. Vzhľadom na zriedkavý výskyt hemofilie B u žien, nie sú dostupné skúsenosti s použitím faktora IX počas gravidity a dojčenia. Preto sa má faktor IX použiť počas gravidity alebo dojčenia, len ak je to jednoznačne indikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Refixia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hypersenzitivita alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štípanie v mieste podania infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, vyrážku, hypotenziu, letargiu, nauzeu, nepokoj, tachykardiu, zvieranie na hrudníku, brnenie, vracanie, sipot) boli u liekov s rekombinantným faktorom IX hlásené zriedkavo a v niektorých prípadoch môžu viesť k závažnej anafylaxii (vrátane šoku). V niektorých prípadoch tieto reakcie viedli k závažnej anafylaxii a vyskytli sa v tesnej časovej súvislosti s vývojom inhibítorov faktora IX (pozri tiež časť 4.4). Pri pokusoch navodiť imunitnú toleranciu u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi faktora IX a anamnézou alergickej reakcie bol hlásený nefrotický syndróm.

Veľmi zriedkavo bola pozorovaná tvorba protilátok proti škrečím bielkovinám spojená s hypersenzitívnymi reakciami.

U pacientov s hemofiliou B sa môžu tvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti faktoru IX. Ak sa objavia takéto inhibítory, stav sa bude prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V týchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované centrum pre liečbu hemofílie.

Po podaní liekov s faktorom IX existuje možné riziko tromboembolických epizód so zvýšeným rizikom u liekov s nízkou čistotou. Používanie liekov s faktorom IX s nízkou čistotou bolo spojené s prípadmi infarktu myokardu, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, žilovej trombózy a pľúcnej embólie. Používanie liekov s faktorom IX s vysokou čistotou ako Refixia je zriedkavo spojené s takýmito nežiaducimi reakciami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie je v súlade s klasifikáciou podľa tried orgánových systémov MedDRA (TOS a Preferované termíny početnosti).

Frekvencie výskytu boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Celkovo 115 v minulosti liečených pacientov (PTP) a 54 predtým neliečených pacientov (PUP) so strednou až závažnou hemofiliou B bolo vystavených lieku Refixia, čo celkovo tvorilo 543 pacientorokov v dokončených klinických skúšaníach.

Tabuľka 3 Frekvencia nežiaducich reakcií v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora IX	Časté*
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita Anafylaktická reakcia	Časté Časté*

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie** Vyrážka	Časté Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania	Únava Návaly tepla Reakcie v mieste podávania injekcie***	Časté Menej časté Časté

*Frekvencia na základe výskytu v skúšaní s predtým neliečenými pacientmi PUP (N=54)

**Svrbenie zahŕňa termíny svrbenie a svrbenie ucha

***Reakcie v mieste podávania injekcie zahŕňajú bolesť v mieste podávania injekcie, bolesť v mieste podávania infúzie, opuch v mieste podávania injekcie, erytém v mieste podávania injekcie a vyrážku v mieste podávania injekcie.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Inhibícia faktora IX a anafylaktické reakcie sa u PTP nepozorovali, a preto sú frekvencie založené na skúšaní PUP s 54 pacientmi. V tomto skúšaní sa inhibícia faktora IX vyskytla u 4/54 (8 %) a anafylaktická reakcia sa vyskytla u 1/54 (2 %), pričom tieto udalosti boli kategorizované ako časté. Prípád s anafylaktickou reakciou sa vyskytol u pacienta, u ktorého sa tiež vyvinula inhibícia faktora IX.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú podobné ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní bolo hlásené predávkovanie maximálne do 169 IU/kg. Neboli hlásené žiadne príznaky súvisiace s predávkovaním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor IX, ATC kód: B02BD04.

Mechanizmus účinku

Refixia je purifikovaný rekombinantný ľudský faktor IX (rFIX) s polyetylén glykolom (PEG) s molekulovou hmotnosťou 40 kDa konjugovaným na proteín. Priemerná molekulová hmotnosť lieku Refixia je približne 98 kDa a molekulová hmotnosť samotnej proteínovej zložky je 56 kDa. Po aktivácii lieku Refixia je aktivačný peptid vrátane 40 kDa polyetylén glykolyovej skupiny odštiepený, čím ostane natívna aktivovaná molekula faktoru IX.

Faktor IX je glykoproteín s jedným reťazcom. Je to koagulačný faktor závislý od vitamínu K a je syntetizovaný v pečeni. Faktor IX je aktivovaný faktorom XIa a komplexom faktora VII/tkanivového faktora. Aktivovaný faktor IX v kombinácii s aktivovaným faktorom VIII aktivuje faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombín na trombín. Trombín potom konvertuje fibrinogén na fibrín a vytvára sa zrazenina. Hemofília B je dedičná porucha krvnej zrážanlivosti viazaná na pohlavie zapríčinená zníženými hladinami faktora IX a dôsledkom je profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánne alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Pri substitučnej liečbe sa plazmatické hladiny faktora IX zvýšia, čo umožní dočasnú úpravu deficitu faktora a tým sa upraví sklon ku krvácaniu.

Klinická účinnosť

Program klinického skúšania zahŕňal jedno skúšanie fázy 1 a päť multicentrických nekontrolovaných skúšaní fázy 3. Všetci pacienti mali závažnú (hladina faktora IX < 1 %) alebo stredne závažnú (hladina faktora IX $\leq$ 2 %) hemofiliu B.

Je potrebné poznamenať, že ročná miera krvácania (ABR) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktorov a medzi rôznymi klinickými skúšaniami.

Profylaxia

Stojeden predtým liečených pacientov a predtým neliečených pacientov vo všetkých vekových skupinách bolo liečených týždennou profylaktickou dávkou 40 IU/kg, pričom 40 (40%) týchto pacientov nemalo žiadne epizódy krvácania (pozri podrobnosti nižšie).

Pivotné skúšanie

Pivotné skúšanie zahŕňalo 74 dospievajúcich (13–17 rokov) a dospelých (18–65 rokov) v minulosti liečených pacientov (PTP). Skúšanie zahŕňalo jedno otvorené rameno s on-demand (podľa potreby) liečbou počas približne 28 týždňov a dve profylaktické liečebné ramená s jednostranne zaslepenou randomizáciou buď s 10 IU/kg alebo 40 IU/kg raz týždenne počas približne 52 týždňov. Pri porovnaní liečby s 10 IU/kg a 40 IU/kg bola ročná frekvencia krvácania u pacientov v ramene 40 IU/kg o 49 % nižšia ako frekvencia krvácania (95 % IS; 5 %; 73 %) u pacientov v ramene 10 IU/kg ($p < 0,05$).

Medián (IQR) celkovej ABR (annual bleeding rate) u pacientov (13–65 rokov) liečených profylaktickou dávkou 40 IU/kg raz týždenne bol 1,04 (0,00; 4,01), pričom traumatická ABR bola 0,00 (0,00; 2,05), kĺbová ABR bola 0,97 (0,00; 2,07) a spontánna ABR bola 0,00 (0,00; 0,99).

V tomto pivotnom skúšaní u dospievajúcich a dospelých pacientov bolo 70 náhlych krvácaných epizód u 16 z 29 pacientov v profylaktickom ramene 40 IU/kg. Celková miera úspešnosti liečby náhlych krvácaní bola 97,1 % (67 zo 69 hodnotených krvácaní). Celkovo 69 (98,6 %) zo 70 epizód krvácania bolo liečených jednou injekciou. Epizódy krvácania boli liečené liekom Refixia 40 IU/kg pri miernom až strednom krvácaní.

Z 29 dospelých a dospievajúcich liečených pacientov bolo 13 pacientov s 20 cieľovými kĺbmi liečených jeden rok týždennou profylaktickou dávkou 40 IU/kg. Osemnásť z týchto 20 kĺbov (90 %) sa na konci skúšania už nepovažovalo za cieľové kĺby.

On-demand (podľa potreby) liečba

V pivotnom skúšaní bolo nerandomizované rameno, kde bolo 15 pacientov liečených v on-demand režime dávkou 40 IU/kg pri miernych až stredných krvácaniach a 80 IU/kg pri závažných krvácaniach. Celková miera úspešnosti (definovaná ako výborná alebo dobrá) liečba krvácaní bola 95 %, pričom bolo 98 % krvácaní liečených jednou alebo dvoma injekciami.

Pediatrická populácia

Predtým liečení pacienti (PTP)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Refixia na profylaxiu a liečbu krvácania sa hodnotila v otvorenom, jednoramennom, nekontrolovanom skúšaní fázy 3. V hlavnej fáze pediatrického skúšania s PTP dostávalo 25 pacientov pôvodne zaradených vo veku 0 až 12 rokov rutinné profylaktické podávanie lieku Refixia 40 IU/kg raz týždenne počas 52 týždňov. Pacienti boli rozdelení do dvoch vekových skupín; 12 pacientov malo v čase podpisu informovaného súhlasu 0 až 6 rokov a 13 pacientov 7 až 12 rokov. Dvadsaťdva pacientov pokračovalo v predĺžovacej fáze a z nich 12 pacientov malo až 8 rokov rutinnej profylaktickej liečby. Hlavné výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≤ 12 rokov oddelených hlavnou a predĺženou fázou sú zhrnuté v tabuľke 4 podľa veku v čase randomizácie.

Tabuľka 4: Ročná miera krvácania (ABR) v pediatrickom skúšaní s PTP – hlavná a predĺžovacia fáza

	Hlavná fáza		Predĺžovacia fáza	
Vek pacienta	≤ 6 rokov N=12	7-12 rokov N=13	≤ 6 rokov N=11	7-12 rokov N=11
Priemerná doba liečby (roky)	1,05	1,27	7,71	6,85
Celková ABR				
Poissonov odhad priemeru (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)
Medián (IQR)	0,00 (0,00; 3,00)	2,00 (0,00; 6,51)	0,00 (0,00; 1,40)	0,40 (0,14; 1,55)

Kvôli dlhému trvaniu skúšania niekoľko pacientov prekročilo vekové skupiny a 10 pacientov, ktorí boli pôvodne zaradení ako ≤ 6 rokov, tiež prispelo k vekovej kategórii 7-12 rokov. Vo vekovej skupine 7-12 rokov, 10 pacientov postúpilo do vekovej skupiny 13-17 rokov. Z nich 3 pacienti ďalej postúpili do vekovej skupiny ≥ 18 rokov. Ak vezmeme do úvahy tento skutočný vek pre hlavnú a predĺženú fázu skúšania dohromady, bol celkový medián/Poissonov odhad ABR 0,55/1,02 (95 % CI: 0,68; 1,54) u pacientov ≤ 6 rokov a 0,52/0,92 (95 % CI: 0,47; 1,78) u pacientov vo veku 7-12 rokov. Medián/Poissonov odhad ABR bol 0,00/0,20 (95 % CI: 0,09; 0,47) a 0,00/0,22 (95 % CI: 0,05; 0,92) pre spontánne krvácanie, ako aj 0,53/0,82 (95 % CI: 0,55; 1,23) a 0,33/0,64 (95 % CI: 0,31; 1,31) pre traumatické krvácanie u pacientov vo veku ≤ 6 rokov a pacientov vo veku 7-12 rokov. Úspešnosť liečby (definovaná ako výborná alebo dobrá odpoveď) bola dosiahnutá pri 88,6 % a 92,0 % epizód krvácania, ktoré sa vyskytli počas profylaxie u pacientov vo veku ≤ 6 rokov a pacientov vo veku 7-12 rokov. Štyria z 25 pacientov (20 %) nemalo počas skúšania žiadne krvácanie. Priemerná ročná spotreba na profylaxiu bola 2 209,3 (SD: 79,3) IU/kg a 2 324,9 (SD: 83,5) IU/kg u pacientov ≤ 6 rokov a pacientov 7-12 rokov. Dvaja pacienti mali cieľové kĺby na začiatku liečby, ktoré boli v priebehu hlavnej fázy považované za vyliečené. U žiadneho z pacientov sa v skúšaní nevyvinuli nové cieľové kĺby.

Predtým neliečení pacienti (PUP)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Refixia na profylaxiu a liečbu krvácania sa hodnotila v otvorenom, jednoramennom multicentrickom nekontrolovanom skúšaní fázy 3. Z 54 pacientov vystavených lieku (vo veku < 6 rokov) dokončilo hlavnú fázu 47 pacientov (87 %) a 42 pacientov (77,8 %) dokončilo predĺžovacia fázu. Hlavné výsledky účinnosti oddelené hlavnou a predĺženou fázou sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Ročná miera krvácania (ABR) v pediatrickej štúdii s PUP – hlavná a predĺžovacia fáza

	Hlavná fáza N=51	Predĺžovacia fáza N=46
Priemerná doba liečby (roky)	0,78	3,34
Total ABR		
Poissonov odhad priemeru (95% CI)	0,78 (0,33 ; 1,82)	0,69 (0,41 ; 1,15)
Medián (IQR)	0,00 (0,00 ; 1,02)	0,20 (0,00 ; 0,71)

Celkový medián ABR bol 0,00 pre spontánne, traumatické epizódy a epizódy krvácania do kĺbov pre hlavnú fázu a 0,20 pre predĺžovaciu fázu. Pre hlavnú a predĺžovaciu fázu skúšania bol medián/Poissonov odhad ABR 0,33/0,71 (95 % CI: 0,41; 1,22) pre PUP na profylaxii. Poissonov odhad ABR pre spontánne a traumatické krvácania bol 0,13 (95 % CI: 0,05; 0,37) a 0,56 (95 % CI: 0,32; 0,98) počas skúšobného obdobia (medián ABR bol 0 pre obe). 47,8 % PUP nezaznamenali žiadne krvácané príhody. U žiadneho z pediatrických pacientov sa v skúšaní nevyvinuli cieľové kĺby. Z 200 krvácaní bolo 194 (97,0 %) úspešne liečených s dosiahnutím výborného alebo dobrého výsledku a 182 (91,0 %) bolo liečených jednou injekciou. Zo 194 úspešne liečených krvácaní bola pre úspešnú liečbu potrebná iba jedna injekcia lieku Refixia u 92,8 % prípadov.

Celková hemostatická účinnosť

Mierne alebo stredne závažné epizódy krvácania boli liečené liekom Refixia 40 IU/kg a závažné krvácania 80 IU/kg, pričom jedno krvácanie bolo ohodnotené ako závažné. Celkové hodnotenie hemostatickej účinnosti vykonal pacient alebo opatrovateľ (pri domácej liečbe) alebo skúšajúci na pracovisku klinického skúšania (pri liečbe pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka) pomocou 4-bodovej stupnice výborná, dobrá, stredná alebo slabá. Celková miera úspešnosti liečby krvácaní u predtým liečených pacientov (definovaná ako výborná alebo dobrá) bola 91,6 % (645 z 704). Z 704 liečených krvácaní pozorovaných u 85 (80,9 %) zo 105 pacientov sa 608 (86,4 %) krvácaní vyriešilo 1 injekciou a 72 (10,2 %) krvácaní sa vyriešilo 2 injekciami lieku Refixia.

Miera úspešnosti a potrebná dávka na liečbu epizód krvácania nezáviseli od miesta krvácania. Miera úspešnosti liečby epizód krvácania tiež nezávisela od toho, či bolo krvácanie traumatického alebo spontánneho pôvodu.

Chirurgický zákrok

Päť skúšaní, z ktorých jedno bolo zamerané na chirurgické zákroky, zahŕňali celkom 20 veľkých a 105 malých chirurgických zákrokov. Hemostatický účinok lieku Refixia počas chirurgického zákroku bol potvrdený s mierou úspešnosti 100 % u 20 veľkých chirurgických zákrokov v skúšaní. Všetky hodnotené malé chirurgické zákroky boli vykonané úspešne.

V skúšaní zameranom na chirurgické zákroky analýza účinnosti zahŕňala 13 veľkých chirurgických zákrokov vykonaných u 13 doteraz už liečených dospelých a dospelujúcich pacientov. Zákroky zahŕňali 9 ortopedických, 1 gastrointestinálny a 3 chirurgické zákroky v ústnej dutine. Pacienti dostali pred operáciou 1 injekciu 80 IU/kg v deň chirurgického zákroku a po operácii injekcie 40 IU/kg. Predoperačná dávka lieku Refixia 80 IU/kg bola účinná a žiadny z pacientov nepotreboval ďalšie dávky v deň chirurgického zákroku. V období po chirurgickom zákroku 1. až 6. deň a 7. až 13. deň, medián počtu ďalších podaných dávok 40 IU/kg bol 2,0; 1,5 v uvedenom poradí. Priemerná celková spotreba lieku Refixia počas chirurgického zákroku a po ňom bola 241 IU/kg (rozsah: 81–460 IU/kg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Refixia má v porovnaní s nemodifikovaným faktorom IX predĺžený polčas premeny. Všetky farmakokinetické štúdie lieku Refixia boli vykonané u doteraz už liečených pacientov s hemofiliou B (faktor IX $\leq$ 2 %). Analýza vzoriek plazmy sa vykonala pomocou jednostupňovej analýzy zrážania.

Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave u dospievajúcich a dospelých sú zobrazené v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Farmakokinetické parametre lieku Refixia (40 IU/kg) v rovnovážnom stave u dospievajúcich a dospelých PTP (geometrický priemer (CV %))

Farmakokinetický parameter	13–17 rokov N=3	≥18 rokov N=6
Biologický polčas ($t_{1/2}$) (hodiny)	103 (14)	115 (10)
Relatívna výťažnosť (IR) (IU/ml na IU/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Plocha pod krivkou (AUC) _{0–168 h} (IU*h/ml)	91 (22)	93 (15)
Klírens (CL) (ml/h/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Priemerný čas zotrvania (MRT, Mean residence time) (hodiny)	144 (15)	158 (10)
Distribučný objem (V_{ss}) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Aktivita faktora IX 168 h po podaní dávky (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klírens = klírens prepočítaný na telesnú hmotnosť; relatívna výťažnosť = relatívna výťažnosť 30 min po podaní dávky; distribučný objem = distribučný objem v stabilizovanom stave prepočítaný na telesnú hmotnosť. CV = koeficient variácie

Všetci pacienti hodnotení vo farmakokinetickej analýze v rovnovážnom stave mali 168 hodín po podaní dávky hodnoty aktivity faktora IX nad 0,24 IU/ml, pričom týždenná dávka bola 40 IU/kg.

Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky lieku Refixia sú uvedené podľa veku v Tabuľke 7.

Tabuľka 7 Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky lieku Refixia (40 IU/kg) u PTP podľa veku (geometrický priemer (CV %))

Farmakokinetický parameter	0–6 rokov N=12	7–12 rokov N=13	13–17 rokov N=3	≥18 rokov N=6
Biologický polčas ($t_{1/2}$) (hodiny)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Relatívna výťažnosť (IR) (IU/ml na IU/kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Plocha pod krivkou (AUC) _{inf} (IU*h/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klírens (CL) (ml/h/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Priemerný čas zotrvania (MRT, Mean residence time) (hodiny)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)

Farmakokinetický parameter	0–6 rokov N=12	7–12 rokov N=13	13–17 rokov N=3	≥18 rokov N=6
Distribučný objem (V _{ss}) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Aktivita faktora IX 168 h po podaní dávky (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klírens = klírens prepočítaný na telesnú hmotnosť; relatívna výťažnosť = relatívna výťažnosť 30 min po podaní dávky; distribučný objem = distribučný objem v rovnovážnom stave prepočítaný na telesnú hmotnosť. CV = koeficient variácie

Ako sa očakávalo, klírens prepočítaný na telesnú hmotnosť pediatrických pacientov a dospelých pacientov bol v porovnaní s dospelými vyšší. U pediatrických pacientov ani u dospelých pacientov v klinických štúdiách nebola potrebná žiadna úprava dávky.

Priemerné najnižšie hladiny v rovnovážnom stave sú uvedené v Tabuľke 8. Vychádzajú zo všetkých meraní pred podaním dávky vykonaných každých 8 týždňov v rovnovážnom stave u všetkých pacientov s dávkovaním 40 IU/kg raz týždenne.

Tabuľka 8 Priemer najnižších hladín* lieku Refixia (40 IU/kg) v rovnovážnom stave

	0–6 rokov (PTP) N=12	7–12 rokov (PTP) N=13	13–17 rokov (PTP) N=9	18–65 rokov (PTP) N=20	0–5 rokov (PUP) N=51
Odhad priemeru najnižších hladín faktora IX (IU/ml) (95 % IS)	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)

* Najnižšie hladiny faktora IX = aktivita faktora IX meraná pred ďalšou týždennou dávkou (5 až 10 dní po podaní dávky) v rovnovážnom stave.

Farmakokinetika bola skúmaná u 16 dospelých a dospelých pacientov, z ktorých 6 malo normálnu telesnú hmotnosť (BMI 18,5–24,9 kg/m²) a 10 malo nadváhu (BMI 25–29,9 kg/m²). Medzi pacientmi s normálnou telesnou hmotnosťou a nadváhou neboli žiadne viditeľné rozdiely vo farmakokinetických profiloch.

V pediatrickom skúšaní s PTP a PUP boli priemerné najnižšie hladiny faktora IX v rovnovážnom stave v rozsahu miernej hemofilie (t. j. 0,05 – 0,4 IU/ml), nezávisle od veku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnila sa štúdia neurotoxicity na juvenilných zvieratách na vyhodnotenie potenciálnej neurotoxicity lieku Refixia pri intravenóznom podávaní 120-1 200 IU/kg/dvakrát týždenne nedospelým samcom potkanov vo veku od 3 do 13 týždňov (zodpovedá veku 2 až 16 rokov u ľudí), po ktorom nasledovalo 13-týždňové obdobie bez liečby. Dávky boli 6-60-krát vyššie ako týždenná klinická dávka 40 IU/kg. Polyetylén glykol (PEG) bol detekovaný imunohistochemickým farbením v choroidnom plexe, hypofýze, cirkumventrikulárnych orgánoch a kraniálnych motorických neurónoch. Dávkovanie lieku Refixia juvenilným potkanom nevedlo k žiadnym funkčným alebo patologickým účinkom meraným neurobehaviorálnymi/neurokognitívnymi testami, vrátane motorickej aktivity, senzorických funkcií, učenia a pamäte, ako aj rastu, sexuálneho dospievania a plodnosti.

V štúdiu toxicity opakovanej dávky na opiciach bola pozorovaná mierna a prechodná triaška po 3 hodinách po podaní a poľavila do 1 hodiny. Táto triaška tela bola pozorovaná pri dávkach lieku Refixia (3 750 IU/kg), ktoré sú viac ako 90-krát vyššie ako odporúčaná dávka pre ľudí (40 IU/kg). Nebol identifikovaný žiadny mechanizmus vedúci k triaške. V klinických skúšaníach nebola triaška hlásená.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach neodhalili žiadne riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky na potkanoch a opiciach sa polyetylén glykol (PEG) s molekulovou hmotnosťou 40 kDa detegoval imunohistochemickým farbením v epitelálnych bunkách choroidného plexu v mozgu. Tento nález nebol spojený s poškodením tkaniva ani abnormálnymi klinickými prejavmi.

V štúdiách distribúcie a vylučovania u myší a potkanov sa preukázalo, že polyetylén glykolová skupina (PEG) lieku Refixia sa v značnej miere distribuuje a eliminuje z orgánov, a vylučovala sa plazmou do moču (42–56 %) a stolice (28–50 %). Na základe modelovania údajov použitím sledovaných terminálnych polčasov (15–49 dní) v štúdiách distribúcie do tkanív u potkanov, 40 kDa polyetylén glykolová skupina (PEG) dosiahne rovnovážny stav vo všetkých ľudských tkanivách do 1–4,5 rokov liečby.

Pomery expozície pre PEG v choroidnom plexe, merané u zvierat pri úrovni bez pozorovaných nepriaznivých účinkov (NOAEL) oproti predpokladanej klinickej expozícii PEG, sa pohybovali od 5-násobku v štúdiu neurotoxicity u juvenilných potkanov po 6-násobok v 26-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u dospelých potkanov.

Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu lieku Refixia alebo štúdie na stanovenie účinkov lieku Refixia na genotoxicitu, plodnosť, vývoj alebo reprodukciu sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

chlorid sodný
histidín
sacharóza (E 473)
polysorbát 80 (E 433)
manitol (E 421)
hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)

Rozpúšťadlo:

histidín
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, ani rekonstituovať s infúznymi roztokmi inými ako je histidínové rozpúšťadlo, ktoré je súčasťou balenia.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením:

30 mesiacov. Počas času použiteľnosti sa môže Refixia uchovávať nepretržite pri teplote do 30 °C počas obdobia nepresahujúceho 1 rok. Ak bol liek už raz vybratý z chladničky, nesmie sa už do chladničky vrátiť. Zaznačte si, prosím, na škatuli lieku dátum, kedy ste začali liek uchovávať pri izbovej teplote.

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii bola dokázaná počas 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) a počas 4 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (≤ 30 °C) pri ochrane pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný roztok má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania po rekonštitúcii a pred použitím nesú zodpovednosť používateľa a neodporúča sa uchovávanie dlhší čas ako 4 hodiny pri izbovej teplote (≤ 30 °C) alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), ak rekonštitúcia prebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Rekonštituovaný liek uchovávať v injekčnej liekovke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie pri izbovej teplote a po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie obsahuje:

- 1 sklenenú injekčnú liekovku (typ I) s práškom a chlórbutylovou gumenou zátkou
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky na rekonštitúciu
- 1 naplnenú injekčnú striekačku so 4 ml histidínového rozpúšťadla s poistným uzáverom (polypropylén), gumeným piestom (brómbutyl) a uzáverom so zátkou (brómbutyl)
- 1 nástavec piesta (polypropylén).

Veľkosť balenia 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Refixia sa podáva intravenózne po rekonštitúcii prášku s rozpúšťadlom, ktoré sa dodáva v injekčnej striekačke. Po rekonštitúcii je roztok číra a bezfarebná až slabo žltá tekutina bez viditeľných častíc. Rekonštituovaný liek je potrebné pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nie je sfarbený. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny. Rekonštituovaný liek uchovávať v injekčnej liekovke.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podávaním, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

Rýchlosť podávania sa má určiť tak, aby vyhovovala pacientovi, do maximálnej rýchlosti injekcie 4 ml/min.

Budete potrebovať aj infúznú súpravu (hadičku a motýlikovú ihlu), sterilné alkoholové tampóny, gázové tampóny a náplasti. Tieto pomôcky nie sú súčasťou balenia lieku Refixia.

Vždy používajte aseptickú techniku.

Likvidácia

Po aplikácii injekčnú striekačku, infúznú súpravu a injekčnú liekovku s adaptérom zlikvidujte bezpečným spôsobom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. júna 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Za účelom zistenia možných účinkov hromadenia PEG v choroidnom plexe mozgu a ďalších tkanivách/orgánoch, držiteľ rozhodnutia o registrácii má vypracovať a predložiť výsledky neintervenčnej postregistračnej štúdie bezpečnosti vyplývajúce z registra pacientov s hemofiliou podľa schváleného protokolu.	Predloženie výsledkov štúdie: Q2-2028

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Refixia 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

nonakog beta pegol
(rekombinantný koagulačný faktor IX)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Prášok: 500 IU nonakog beta pegol (pribl. 125 IU/ml po rekonštitúcii),

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Prášok:

chlorid sodný, histidín, sacharóza, polysorbát 80, manitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: histidín, voda na injekcie, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom, 4 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 nástavec piesta a 1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne použitie, po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Možno uchovávať nepretržite pri izbovej teplote (do 30 °C) počas obdobia nepresahujúceho 1 rok. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa nesmie vrátiť do chladničky.

Dátum vybratia z chladničky: _____

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1193/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Refixia 500 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Refixia 500 IU prášok na injekčný roztok

nonakog beta pegol

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 IU

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Refixia 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

nonakog beta pegol
(rekombinantný koagulačný faktor IX)

2. LIEČIVO

Prášok: 1 000 IU nonakog beta pegol (pribl. 250 IU/ml po rekonštitúcii),

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok:

chlorid sodný, histidín, sacharóza, polysorbát 80, manitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: histidín, voda na injekcie, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom, 4 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 nástavec piesta a 1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie, po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Možno uchovávať nepretržite pri izbovej teplote (do 30 °C) počas obdobia nepresahujúceho 1 rok. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa nesmie vrátiť do chladničky.

Dátum vybratia z chladničky: _____

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1193/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Refixia 1 000 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Refixia 1 000 IU prášok na injekčný roztok

nonakog beta pegol

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 000 IU

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Refixia 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

nonakog beta pegol
(rekombinantný koagulačný faktor IX)

2. LIEČIVO

Prášok: 2 000 IU nonakog beta pegol (pribl. 500 IU/ml po rekonštitúcii),

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok:

chlorid sodný, histidín, sacharóza, polysorbát 80, manitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: histidín, voda na injekcie, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom, 4 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 nástavec piesta a 1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie, po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Možno uchovávať nepretržite pri izbovej teplote (do 30 °C) počas obdobia nepresahujúceho 1 rok. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa nesmie vrátiť do chladničky.

Dátum vybratia z chladničky: _____

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1193/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Refixia 2 000 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Refixia 2 000 IU prášok na injekčný roztok

nonakog beta pegol

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 000 IU

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Refixia 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

nonakog beta pegol
(rekombinantný koagulačný faktor IX)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Prášok: 3 000 IU nonakog beta pegol (pribl. 750 IU/ml po rekonštitúcii),

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Prášok:

chlorid sodný, histidín, sacharóza, polysorbát 80, manitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: histidín, voda na injekcie, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom, 4 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, 1 nástavec piesta a 1 adaptér injekčnej liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie, po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Možno uchovávať nepretržite pri izbovej teplote (do 30 °C) počas obdobia nepresahujúceho 1 rok. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa nesmie vrátiť do chladničky.

Dátum vybratia z chladničky: _____

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1193/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Refixia 3 000 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Refixia 3 000 IU prášok na injekčný roztok

nonakog beta pegol

i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 000 IU

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Naplnená injekčná striekačka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo lieku Refixia

roztok histidínu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

4 ml

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Refixia 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Refixia 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
nonakog beta pegol

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Refixia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Refixia
3. Ako používať liek Refixia
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Refixia
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Refixia a na čo sa používa

Čo je Refixia

Refixia obsahuje liečivo nonakog beta pegol. Jedná sa o verziu faktora IX s dlhodobým účinkom. Faktor IX je bielkovina, ktorá sa prirodzene nachádza v krvi a pomáha zastaviť krvácanie.

Na čo sa liek Refixia používa

Refixia sa používa na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov všetkých vekových skupín s hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX).

U pacientov s hemofiliou B faktor IX chýba, alebo nefunguje správne. Refixia nahrádza chybný alebo chýbajúci faktor IX a pomáha krvi vytvárať zrazeniny v mieste krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Refixia

Nepoužívajte liek Refixia

- ak ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na bielkoviny škrečka.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Sledovateľnosť

Je dôležité zaznamenať číslo šarže vášho lieku Refixia. Preto zakaždým, keď dostanete nové balenie lieku Refixia, poznačte si dátum a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale po č. šarže) a tieto údaje uchovávajte na bezpečnom mieste.

Alergické reakcie a tvorba inhibítorov

Existuje zriedkavé riziko, že sa u vás vyskytne náhla a závažná alergická reakcia (t. j. anafylaktická reakcia) na liek Refixia. Ak sa u vás objavia prejavy alergickej reakcie, ako napríklad vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie veľkých plôch pokožky, sčervenanie a/alebo opuch pier, jazyka, tváre alebo rúk, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, dýchavičnosť, sipot, zvieranie hrudníka, bledá a studená pokožka, rýchly srdcový tep a/alebo závrat, ihneď si prestaňte podávať injekciu a kontaktujte lekára alebo lekársku pohotovosť.

Lekár možno bude musieť rýchlo liečiť tieto reakcie. Lekár vám môže tiež vykonať krvný test, aby skontroloval, či sa u vás nevytvorili inhibítory faktora IX (neutralizujúce protilátky) proti vášmu lieku, pretože inhibítory sa môžu vyvinúť spolu s alergickou reakciou. Ak máte takéto inhibítory, môže vám hroziť zvýšené riziko náhle a závažnej alergickej reakcie (t. j. anafylaktického šoku) počas liečby faktorom IX v budúcnosti.

Kvôli riziku alergických reakcií na faktor IX sa má prvá liečba liekom Refixia vykonať v nemocnici alebo v prítomnosti zdravotníckych pracovníkov na mieste, kde je možné v prípade potreby poskytnúť vhodnú lekársku starostlivosť pri alergických reakciách.

Ihneď povedzte lekárovi, ak sa krvácanie nezastaví podľa očakávania, alebo ak ste museli významne zvýšiť množstvo lieku Refixia potrebného na zastavenie krvácania. Lekár vám urobí krvný test, aby skontroloval, či sa u vás nevytvorili inhibítory (neutralizujúce protilátky) proti lieku Refixia. Riziko vytvorenia inhibítorov je najvyššie u tých, ktorí ešte neboli liečení liekmi s faktorom IX, zvyčajne u malých detí.

Krvné zrazeniny

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa na vás vzťahuje niečo z nasledujúceho, pretože by vám hrozilo zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín počas liečby liekom Refixia:

- nedávno ste podstúpili chirurgický zákrok
- trpíte iným závažným ochorením, napr. ochorením pečene, srdca alebo rakovinou
- máte rizikové faktory srdcového ochorenia, napr. vysoký krvný tlak, obezitu alebo fajčíte.

Porucha funkcie obličiek (nefrotický syndróm)

Po podaní vysokých dávok faktora IX u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi faktora IX a anamnézou alergických reakcií existuje zriedkavé riziko rozvoja špecifickej poruchy funkcie obličiek nazývanej „nefrotický syndróm“.

Problémy spojené s katétrom

Ak máte centrálny žilový katéter, môžu sa u vás na jeho mieste vyvinúť infekcie alebo vytvoriť krvné zrazeniny.

Iné lieky a Refixia

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať liek Refixia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Refixia nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Refixia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. V prípade liečby viacerými injekčnými liekovkami sa má vziať do úvahy celkový obsah sodíka.

3. Ako používať liek Refixia

Liečbu liekom Refixia začne lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hemofiliou B. Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istý, ako používať liek Refixia, overte si to u svojho lekára.

Lekár vypočíta pre vás správnu dávku. Tá bude závisieť od vašej hmotnosti a od toho, na čo sa liek používa.

Prevenca krvácania

Zvyčajná dávka lieku Refixia je 40 medzinárodných jednotiek (IU) na kg telesnej hmotnosti. Tá sa podáva ako jedna injekcia každý týždeň. Lekár môže zvoliť inú dávku, alebo vykonať zmenu v tom, ako často si máte podávať injekcie, na základe vašej potreby.

Liečba krvácania

Zvyčajná dávka lieku Refixia je 40 medzinárodných jednotiek (IU) na kg telesnej hmotnosti. V závislosti od miesta a závažnosti krvácania môžete potrebovať vyššiu dávku (80 IU na kg) alebo ďalšie injekcie. Poradte sa so svojim lekárom ohľadom dávky a počtu injekcií, ktoré potrebujete.

Použitie u detí a dospelajúcich

Refixia sa môže používať u detí a dospelajúcich vo všetkých vekových skupinách. Dávka u detí a dospelajúcich sa tiež vypočíta podľa telesnej hmotnosti a je rovnaká ako u dospelých.

Ako sa liek Refixia podáva

Refixia sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla, z ktorých sa vytvorí roztok (rekonštitúcia), a podáva sa ako injekcia do žily (intravenózne podanie). Viac informácií nájdete v „Návode na používanie lieku Refixia“.

Ak použijete viac lieku Refixia, ako máte

Ak použijete viac lieku Refixia, ako máte, obráťte sa svojho lekára.

Ihneď povedzte lekárovi, ak musíte významne zvýšiť množstvo lieku Refixia potrebného na zastavenie krvácania. Viac informácií nájdete v časti 2 „Alergické reakcie a tvorba inhibítorov“.

Ak zabudnete použiť liek Refixia

Ak si zabudnete podať dávku, podajte si vynechanú dávku hneď, ako si na to spomeniete. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte pochybnosti, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete používať liek Refixia

Ak prestanete používať liek Refixia, nemusíte byť ďalej chránený proti krvácaniu, alebo súčasné krvácanie nemusí prestať. Neprestávajte používať liek Refixia bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri používaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť alergické reakcie.

Ak sa objavia náhle a závažné alergické reakcie (t. j. anafylaktická reakcia), musíte ihneď ukončiť podávanie injekcie. Ak máte niektoré z včasných prejavov závažnej alergickej reakcie (anafylaktická reakcia), musíte sa okamžite spojiť s lekárom alebo lekárskou pohotovosťou:

- ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním
- dýchavičnosť alebo sipot
- zvieranie hrudníka
- sčervenanie a/alebo opuch pier, jazyka, tváre alebo rúk
- vyrážku, žihľavku, pupence alebo svrbenie
- bledú a studenú pokožku, rýchly srdcový tep a/alebo závrat (nízky krvný tlak).

U detí, ktoré predtým neboli liečené liekmi obsahujúcimi faktor IX, sa môžu inhibitory (pozri časť 2) tvoriť často (až u 1 z 10 pacientov). Ak k tomu dôjde, liek môže prestať správne účinkovať a vaše dieťa môže mať pretrvávajúce krvácanie. Ak k tomu dôjde, mali by ste okamžite kontaktovať svojho lekára.

Pri používaní lieku Refixia boli pozorované tieto vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie (precitlivenosť). Tieto môžu byť závažné a potenciálne život ohrozujúce (anafylaktické reakcie)
- svrbenie (pruritus),
- kožné reakcie v mieste podávania injekcie
- pocit žalúdočnej nevoľnosti (nauzea)
- pocit veľkej únavy
- vyrážka
- deti, ktoré predtým neboli liečené liekmi obsahujúcimi faktor IX: neutralizačné protilátky (inhibitory), anafylaktické reakcie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- búšenie srdca
- návaly horúčavy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Refixia

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte liek Refixia po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky a naplnenej injekčnej striekačky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek Refixia možno vybrať z chladničky a uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) maximálne 1 rok. Zaznačte si na škatuľku dátum vybratia lieku Refixia z chladničky a začiatku jeho uchovávania pri izbovej teplote. Tento nový dátum expirácie nikdy nesmie prekročiť ten, ktorý bol pôvodne uvedený na vonkajšom obale. Ak sa liek nepoužije pred novým dátumom expirácie, má sa zlikvidovať. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Po vytvorení roztoku (rekonštitúcia) lieku, injekciu ihneď použite. Ak ju nemôžete ihneď použiť, má sa použiť do 24 hodín, ak ju uchováate v chladničke pri 2°C – 8°C alebo do 4 hodín, ak ju uchováate mimo chladničky pri maximálnej teplote do 30°C.

Prášok v injekčnej liekovke je biely až takmer biely. Nepoužívajte prášok, ak sa farba zmenila.

Po rekonštitúcii je roztok číry a bezfarebný až slabo žltý. Roztok nepoužite, ak obsahuje akékoľvek častice, alebo sa zmenila jeho farba.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Refixia obsahuje

- Liečivo je nonakog beta pegol (pegylovaný ľudský koagulačný faktor IX (rDNA)). Každá injekčná liekovka lieku Refixia obsahuje nominálne 500 IU, 1000 IU, 2 000 IU alebo 3 000 IU nonakog beta pegolu, čo zodpovedá približne 125 IU/ml, 250 IU/ml, 500 IU/ml alebo 750 IU/ml po rozpustení v histidínovom rozpúšťadle.
- Ďalšie zložky prášku sú chlorid sodný, histidín, sacharóza, polysorbát 80, manitol, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Pozri časť 2 „Refixia obsahuje sodík“.
- Zložky sterilného rozpúšťadla sú histidín, voda na injekcie, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková.

Ako vyzerá Refixia a obsah balenia

- Refixia sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU alebo 3 000 IU prášku v injekčnej liekovke a 4 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke, nástavec piesta s adaptérom injekčnej liekovky – veľkosť balenia po 1).
- Prášok je biely až takmer biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Návod na používanie lieku Refixia

Pred použitím lieku Refixia si pozorne prečítajte tento návod.

Refixia sa dodáva ako prášok. Pred injekciou sa musí vytvoriť roztok (rekonštituovať) rozpúšťadlom, ktoré sa dodáva v injekčnej striekačke. Rozpúšťadlo je roztok histidínu. Rekonštituovaný roztok si musíte podať do žily (vnútrožilová (i.v.) injekcia). Súčasti tohto balenia sú určené na rekonštitúciu a injekčné podávanie lieku Refixia.

Budete potrebovať aj infúznú súpravu (hadičku a motýlikovú ihlu), sterilné alkoholové tampóny, gázové tampóny a náplaste. Tieto pomôcky nie sú súčasťou balenia lieku Refixia.

Nepoužívajte túto súpravu bez riadneho školenia od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Vždy si umyte ruky a presvedčte sa, že priestor okolo vás je čistý.

Keď pripravujete a podávate si injekciu lieku priamo do žily, je dôležité **dodržiavať čistú a mikrobiologicky nezávadnú (aseptickú) techniku**. Nesprávnou technikou sa môžu preniesť choroboplodné zárodky, ktoré môžu infikovať krv.

Neotvárajte súpravu, kým nie ste pripravený na jej použitie.

Nepoužívajte súpravu, ak spadla, alebo je poškodená. Namiesto nej použite nové balenie.

Nepoužívajte súpravu po expirácii. Namiesto nej použite nové balenie. Dátum expirácie je uvedený na vonkajšom obale, na injekčnej liekovke, na adaptéri injekčnej liekovky a na naplnenej injekčnej striekačke.

Nepoužívajte súpravu, ak máte podozrenie, že je kontaminovaná. Namiesto nej použite nové balenie.

Nevyhadzujte žiadnu súčasť, kým ste si injekčne nepodali rekonštituovaný roztok.

Súprava je určená len na jednorazové použitie.

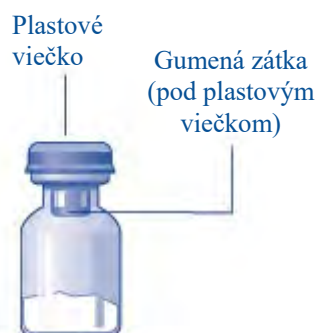
Obsah

Balenie obsahuje:

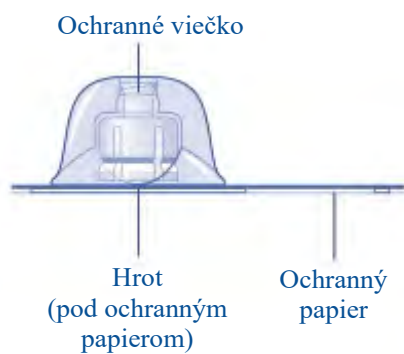
- 1 injekčnú liekovku s práškom Refixia
- 1 adaptér injekčnej liekovky
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom
- 1 nástavec piesta (umiestnený pod injekčnou striekačkou)

Prehľad

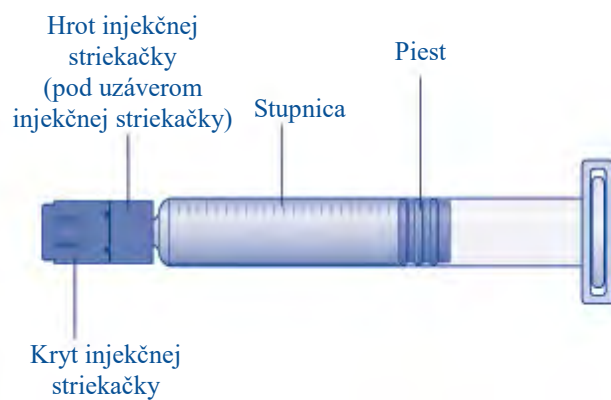
Injekčná liekovka s práškom Refixia



Adaptér injekčnej liekovky



Injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom

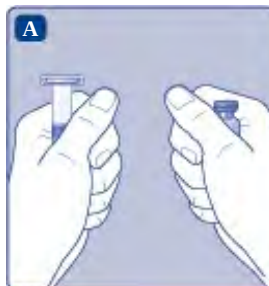


Nástavec piestu



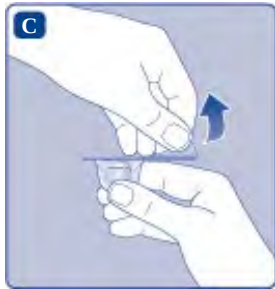
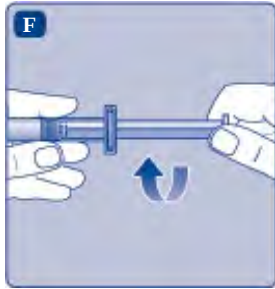
1. Príprava injekčnej liekovky a injekčnej striekačky

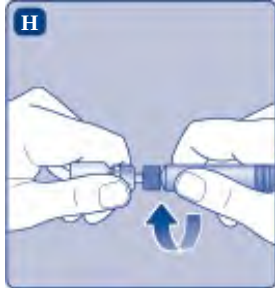
- **Vyberte si potrebný počet balení lieku Refixia.**
- **Skontrolujte dátum expirácie.**
- **Skontrolujte názov, silu a farbu balenia,** aby ste sa presvedčili, že obsahuje správny liek.
- **Umyte si ruky** a riadne si ich usušte použitím čistého uteráka alebo voľným vysušením na vzduchu.
- Vyberte zo škatule injekčnú liekovku, adaptér injekčnej liekovky a naplnenú injekčnú striekačku. **Nástavec piesta nechajte nedotknutý v škatuli.**
- **Ohrejte injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku na izbovú teplotu.** Môžete to urobiť ich podržaním v rukách, až kým necítite, že sú také teplé ako vaše ruky.
- **Nezohrievajte** injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku **žiadnym iným spôsobom.**



- **Odstráňte plastové viečko** z injekčnej liekovky. **Ak je plastové viečko uvoľnené alebo chýba, injekčnú liekovku nepoužívajte.**
- **Očistite gumovú zátku sterilným alkoholovým tampónom** a nechajte ju pred použitím pár sekúnd schnúť na vzduchu, aby ste zaistili, že je podľa možnosti mikrobiologicky nezávadná.



• Nedotýkajte sa gumovej zátky prstami, aby ste nepreniesli baktérie.	
2. Pripojenie adaptéra injekčnej liekovky • Odstráňte ochranný papier z adaptéra injekčnej liekovky. Ak ochranný papier nie je úplne uzavretý, alebo je roztrhnutý, nepoužívajte adaptér injekčnej liekovky. Nevyberajte adaptér injekčnej liekovky z ochranného krytu prstami. Ak sa dotknete hrotu adaptéra injekčnej liekovky, môžete prstami preniesť choroboplodné zárodky.	
• Položte injekčnú liekovku na rovný a pevný povrch. • Otočte ochranný kryt a zatlačte adaptér injekčnej liekovky na injekčnú liekovku. Neodstraňujte adaptér z injekčnej liekovky, keď je už pripevnený.	
• Jemne pritlačte ochranný kryt palcom a ukazovákom, ako je to znázornené. Odstráňte ochranný kryt z adaptéra injekčnej liekovky. Nenadvihnite adaptér z injekčnej liekovky, keď odstraňujete ochranný kryt.	
3. Pripojenie nástavca piesta a injekčnej striekačky • Uchopte nástavec piesta za širší koniec a vyberte ho zo škatule. Nedotýkajte sa strán ani závitú nástavca piesta. Ak sa dotknete strán alebo závitú, môžete prstami preniesť choroboplodné zárodky. • Ihneď pripojte nástavec piesta k injekčnej striekačke otáčaním v smere hodinových ručičiek na piest vo vnútri naplnenej injekčnej striekačky, až kým nepocítite odpor.	

• Odstráňte kryt injekčnej striekačky z naplnenej injekčnej striekačky ohnutím nadol, až kým sa nezlomí perforácia. • Nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky pod krytom injekčnej striekačky. Ak sa dotknete hrotu injekčnej striekačky, môžete prstami preniesť choroboplné zárodky. Ak je kryt injekčnej striekačky uvoľnený alebo chýba, nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku.	
• Naskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku pevne na adaptér injekčnej liekovky, až kým nepocítite odpor.	
4. Rekonštitúcia prášku rozpúšťadlom • Držte naplnenú injekčnú striekačku mierne naklonenú s injekčnou liekovkou smerujúcou nadol. • Tlačte nástavec piesta, aby ste vstrekli všetko rozpúšťadlo do injekčnej liekovky.	
• Držte nástavec piesta stlačený dole a jemne krúžte injekčnou liekovkou, až kým sa nerozpustí všetok prášok. Injekčnou liekovkou netrepte, vznikla by pena. • Skontrolujte rekonštituovaný roztok. Musí byť číry, bezfarebný až slabo žltý a bez obsahu akýchkoľvek viditeľných častíc. Ak spozorujete častice, alebo sa zmenila jeho farba, nepoužite ho. Namiesto toho použite nové balenie.	
Odporúča sa použiť liek Refixia hneď po rekonštitúcii, a to z dôvodu, že ak vám liek zostane, už nemusí byť sterilný a môže spôsobiť infekcie. Ak nemôžete použiť rekonštituovaný roztok lieku Refixia hneď, musíte ho použiť do 4 hodín, keď ho uchováate pri izbovej teplote (do 30 °C) a do 24 hodín, keď ho uchováate v chladničke (2 °C – 8 °C). Rekonštituovaný liek uchováajte v injekčnej liekovke. Neuchováajte rekonštituovaný roztok lieku Refixia v mrazničke, ani ho neuchováajte v injekčnej striekačke.	

Chrňte rekonštituovaný roztok lieku Refixia pred priamym svetlom.



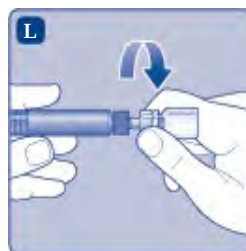
Ak potrebujete väčšiu dávku ako jedna injekčná liekovka, opakujte kroky **A** až **J** s ďalšími injekčnými liekovkami, adaptérmí injekčných liekoviek a naplnenými injekčnými striekačkami, až kým nedosiahnete požadovanú dávku.

- **Držte nástavec piesta stlačený na doraz.**
- **Otočte injekčnú striekačku** s injekčnou liekovkou hore dnom.
- **Prestaňte tlačiť nástavec piesta a nechajte ho pohnúť sa samovoľne naspäť**, kým rekonštituovaný roztok naplní injekčnú striekačku.
- **Ťahajte nástavec piesta jemne smerom dole**, aby ste natiahli rekonštituovaný roztok do injekčnej striekačky.
- **V prípade, ak potrebujete len časť celkovej dávky v injekčnej liekovke, použite stupnicu na injekčnej striekačke, aby ste videli, koľko rekonštituovaného roztoku ste nabrali, podľa pokynov lekára alebo zdravotnej sestry.**

Ak je v niektorom mieste vzduch v injekčnej striekačke, vytlačte vzduch naspäť do injekčnej liekovky.
- Kým držíte injekčnú liekovku hore dnom, **klepkajte jemne na injekčnú striekačku**, aby všetky vzduchové bubliny vystúpili nahor.
- **Tlačte nástavec piesta pomaly**, až kým nevytlačíte všetky vzduchové bubliny.



- **Odskrutkujte adaptér injekčnej liekovky** s injekčnou liekovkou.
- **Nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky.** Ak sa dotknete hrotu injekčnej striekačky, môžete prstami preniesť choroboplodné zárodky.



5. Injekčné podávanie rekonštituovaného roztoku

Refixia je teraz pripravená na injekčné podanie do žily.

- Injekčne si podajte rekonštituovaný roztok podľa pokynov lekára alebo zdravotnej sestry.
- Injekciu si podávajte pomaly počas 1 až 3 minút.
- Nemiešajte liek Refixia so žiadnymi inými vnútrožilovými infúziami ani liekmi.

Injekčné podávanie lieku Refixia cez konektory bez ihly na intravenózne (i.v.) katétre

Upozornenie: Naplnená injekčná striekačka je vyrobená zo skla a je navrhnutá tak, aby bola kompatibilná so štandardnými luer-lock spojeniami. Niektoré konektory bez ihly s vnútorným hrotom nie sú kompatibilné s naplnenou injekčnou striekačkou. Táto inkompatibilita môže zabrániť podávaniu lieku a/alebo môže spôsobiť poškodenie konektora bez ihly.

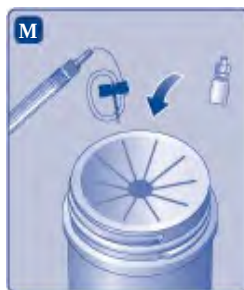
Injekčné podávanie roztoku cez centrálny žilový katéter (CVAD – central venous access device), ako je centrálny žilový katéter alebo podkožný port:

- Používajte čistú a mikrobiologicky nezávadnú (aseptickú) techniku. Po konzultácii s lekárom alebo zdravotnou sestrou, postupujte podľa pokynov na správne používanie konektora a CVAD.
- Vstreknutie do CVAD môže vyžadovať použitie sterilnej 10 ml plastovej injekčnej striekačky na nasatie rekonštituovaného roztoku. To má nasledovať hneď po kroku J.
- Ak je potrebné hadičku CVAD prepláchnuť pred podávaním alebo po podávaní injekcie lieku Refixia, použite injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml.

Likvidácia

- **Po podaní injekcie bezpečne zlikvidujte** všetok nepoužitý roztok lieku Refixia, injekčnú striekačku s infúznou súpravou, injekčnú liekovku s adaptérom injekčnej liekovky a ďalšie odpadové materiály podľa pokynov lekárni.

Nevyhadzujte ho s bežným domovým odpadom.



Nerozoberajte súpravu pred likvidáciou.

Nepoužívajte znova túto súpravu.