

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Refixia 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Refixia 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Refixia 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Refixia 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Refixia 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU nonakog beta pegolu\*.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku Refixia přibližně 125 IU nonakog beta pegolu.

### Refixia 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1 000 IU nonakog beta pegolu\*.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku Refixia přibližně 250 IU nonakog beta pegolu.

### Refixia 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2 000 IU nonakog beta pegolu\*.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku Refixia přibližně 500 IU nonakog beta pegolu.

### Refixia 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3 000 IU nonakog beta pegolu\*.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku Refixia přibližně 750 IU nonakog beta pegolu.

\* rekombinantní lidský faktor IX vyrobený rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky), kovalentně konjugovaný s polyetylen glykolem (PEG) o molekulové hmotnosti 40kDa.

Účinnost (v IU) se stanovuje podle Evropského lékopisu jednostupňovým testem srážlivosti. Specifická aktivita přípravku Refixia je přibližně 144 IU/mg proteinu.

Přípravek Refixia je čištěný rekombinantní lidský faktor IX (rFIX) s polyetylen glykolem (PEG) o molekulové hmotnosti 40kDa selektivně navázaným na specifické N-glykany v aktivačním peptidu rFIX. Po aktivaci přípravku Refixia se aktivační peptid včetně 40kDa polyetylen glykolové skupiny odštěpí a zůstane nativní aktivovaná molekula faktoru IX. Primární aminokyselinová sekvence rFIX v přípravku Refixia je totožná s Ala148 alelickou formou lidského faktoru IX získaného z plazmy. Při buněčné kultivaci, čištění, konjugaci ani konečné přípravě přípravku Refixia se nepoužívají žádné přídavné látky lidského ani zvířecího původu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

pH: 6,4.

Osmolalita: 272 mOsmol/kg.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií B (vrozený deficit faktoru IX).

Přípravek Refixia lze použít pro všechny věkové skupiny.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

#### Monitorování léčby

Rutinní monitorování hladin aktivity faktoru IX za účelem úpravy dávkování není nutné. V rámci klinického hodnocení nebyla úprava dávkování prováděna. Průměrné minimální hladiny faktoru IX v ustáleném stavu  $\geq 15\%$  byly pozorovány ve všech věkových skupinách, podrobné informace viz bod 5.2.

Vzhledem k interferenci polyetylglykolu (PEG) v jednostupňovém testu srážlivosti s různými reakčními činidly pro stanovení aPTT se v případě, že je zapotřebí monitoring, doporučuje používat chromogenní test (např. Rox Factor IX nebo Biophen). Není-li chromogenní test dostupný, doporučuje se použít jednostupňový test srážlivosti s reakčním činidlem pro stanovení aPTT (např. Cephascreen) vhodným k použití s přípravkem Refixia. O modifikovaných přípravcích s dlouhodobým účinkem, které obsahují faktory, je známo, že výsledky jednostupňového testu srážlivosti jsou vysoce závislé na reakčním činidle pro stanovení aPTT a použitím referenčním standardu. U přípravku Refixia způsobují některá reakční činidla podhodnocení (30–50 %), zatímco většina reakčních činidel obsahujících oxid křemičitý způsobuje značné nadhodnocení aktivity faktoru IX (více než 400 %). Proto se reakční činidla obsahující oxid křemičitý nemají používat. Není-li chromogenní test nebo nějaký vhodný jednostupňový test srážlivosti místně dostupný, doporučuje se využít referenční laboratoř.

#### Dávkování

Počet podávaných jednotek faktoru IX je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou vztaheny k současnému standardu WHO pro přípravky obsahující faktor IX. Aktivita faktoru IX v plazmě je vyjádřena buď v procentech (vzhledem k normální hladině v lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro faktor IX v plazmě).

#### Profylaxe

40 IU/kg tělesné hmotnosti jednou týdně.

Úpravy dávek a intervaly podávání je možno zvážit na základě dosažených hladin FIX a individuální tendence ke krvácení. Minimální hladiny dosažené v režimu týdenní dávky 40 IU/kg jsou shrnuty v bodě 5.2.

Pacienti na profylaxi, kteří dávku vynechají, mají být poučeni, aby si dávku aplikovali ihned po zjištění této skutečnosti a dále pokračovali v obvyklém dávkování jednou týdně. Nesmí se podat dvojnásobná dávka.

### Léčba v případě potřeby

Dávka a trvání substituční terapie závisí na místě a závažnosti krvácení; návod pro stanovení dávky při krvácivých epizodách viz tabulka 1.

**Tabulka 1 Léčba krvácivých epizod přípravkem Refixia**

| Stupeň krvácení  | Doporučená dávka přípravku Refixia v IU/kg | Doporučené dávkování             |
|--|--|----------------------------------|
| Časný hemartros, krvácení do svalu nebo do dutiny ústní.<br><br>Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalu nebo hematom. | 40   | Doporučuje se jednorázová dávka. |
| Závažné nebo život ohrožující krvácení.  | 80   | Lze podat další dávky 40 IU/kg.  |

### Chirurgické zákroky

Výše dávky a interval podávání u chirurgických zákroků závisí na daném výkonu a místních postupech. Všeobecná doporučení jsou uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2 Léčba přípravkem Refixia při chirurgických zákrocích**

| Typ chirurgického zákroku                      | Doporučená dávka IU/kg tělesné hmotnosti | Doporučené dávkování   |
|--|--|--|
| Menší chirurgický zákrok včetně extrakce zubu. | 40                                       | V případě potřeby lze podat další dávky.   |
| Velký chirurgický zákrok.                      | 80                                       | Dávka před operací.  |
|  | 40                                       | Zvažte dvě opakované dávky 40 IU/kg (v intervalech 1–3 dny) v prvním týdnu po chirurgickém zákroku.<br><br>Z důvodu dlouhého poločasu přípravku Refixia může být v pooperačním období četnost dávkování po uplynutí prvního týdne prodloužena na jednu týdně, dokud se krvácení nezastaví a není dosaženo zhojení. |

### Pediatrická populace

Doporučené dávkování u dětí je stejné jako u dospělých (další podrobnosti o pediatrických pacientech viz body 5.1 a 5.2).

### Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Refixia se podává intravenózní bolusovou injekcí v průběhu několika minut po rekonstituci prášku pro injekci v histidinovém rozpouštědle. Rychlost podávání má být stanovena tak, aby vyhovovala pacientovi, až do maximální rychlosti injekce 4 ml/min.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

V případě, že si přípravek aplikuje pacient sám či pečující osoba, je nutné provést odpovídající zaškolení.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí protein.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivita

Při používání přípravku Refixia se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce alergického typu. Přípravek obsahuje stopy křeččích proteinů. Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, mají být pacienti poučeni o tom, aby okamžitě přerušili léčbu tímto léčivým přípravkem a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tlaku na prsou, sípání, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku je nutno nasadit standardní lékařskou léčbu šokového stavu.

#### Inhibitory

Po opakované léčbě přípravky obsahujícími lidský koagulační faktor IX je třeba sledovat, zda u pacientů nedochází k tvorbě neutralizačních protilátek (inhibitorů), jejichž množství je nutné stanovit v Bethesda jednotkách (BU) pomocí vhodného biologického testu.

V literatuře se vyskytují zprávy poukazující na korelaci mezi výskytem inhibitoru faktoru IX a alergickými reakcemi. Proto pacienti, u nichž se objeví alergické reakce, mají být vyšetřeni na přítomnost inhibitorů. Je třeba poznamenat, že pacienti s inhibitory faktoru IX mohou být při dalším vystavení působení faktoru IX vystaveni zvýšenému riziku anafylaxe.

Z důvodu rizika alergických reakcí při léčbě přípravky obsahujícími faktor IX má být, dle posouzení ošetřujícím lékařem, faktor IX zpočátku podáván pod lékařským dohledem v prostředí, kde lze v případě alergických reakcí poskytnout řádnou lékařskou péči.

V případě reziduálních hladin aktivity FIX existuje riziko interference, pokud se provádí Nijmegen modifikace metody Bethesda na zjištění inhibitorů. Ke zjištění nízkých titerů inhibitorů se proto doporučuje provést předeřtí nebo promytí.

### Tromboembolismus

Při podávání tohoto přípravku pacientům s onemocněním jater, pacientům po operaci, novorozencům nebo pacientům s rizikem trombózy či DIC má být vzhledem k potenciálnímu riziku trombotických komplikací zavedeno klinické sledování časných známek trombotické a konzumpční koagulopatie pomocí vhodných biologických testů. V každé z těchto situací je třeba zvážit přínos léčby přípravkem Refixia oproti riziku takovýchto komplikací.

### Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie FIX zvyšovat kardiovaskulární riziko.

### Komplikace spojené s použitím katétru

Pokud je vyžadováno použití centrálního žilního katétru (CVAD), je nutno zvážit riziko komplikací spojených s jeho použitím včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě katétru.

### Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro děti i dospělé.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. V případě léčby více injekčními lahvičkami je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor IX (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

S faktorem IX nebyly prováděny žádné reprodukční studie na zvířatech. Z důvodu vzácného výskytu hemofilie B u žen nejsou zkušenosti týkající se použití faktoru IX během těhotenství a v období kojení k dispozici. Proto může být faktor IX během těhotenství a v období kojení použit, pouze pokud je to jednoznačně indikováno.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Refixia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Při léčbě přípravky obsahujícími rekombinantní faktor IX byly vzácně pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a štípání v místě infuze, třesavku, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tlak na prsou, brnění, zvracení, sípání), které mohou v některých případech vyústit

v těžkou anafylaxi (včetně šoku). V některých případech tyto reakce vyústily až v závažnou anafylaxi a došlo k ní v těsné časové souvislosti s tvorbou inhibitorů faktoru IX (viz také bod 4.4). Nefrotický syndrom byl hlášen po snaze o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergických reakcí.

Velmi vzácně byl pozorován vznik protilátek proti křeččím proteinům se spojenou hypersenzitivitou.

U pacientů s hemofilií B může dojít ke vzniku neutralizačních protilátek (inhibitory) proti faktoru IX. Jestliže dojde ke vzniku těchto inhibitorů, projeví se to jako nedostačující klinická odpověď. V takových případech se doporučuje vyhledat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

Existuje potenciální riziko tromboembolických epizod po podání přípravků obsahujících faktor IX, přičemž toto riziko je vyšší u přípravků s nižší čistotou. Používání přípravků obsahujících faktor IX s nízkou čistotou bylo spojeno s případy infarktu myokardu, diseminované intravaskulární koagulace, žilní trombózy a plicní embolie. Používání přípravků obsahujících faktor IX s vysokou čistotou, jakým je například přípravek Refixia, je s těmito nežádoucími účinky spojeno vzácně.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou klasifikovány dle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (TOS a preferované termíny).

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Celkem 115 dříve léčených pacientů (PTP) a 50 dříve neléčených pacientů (PUP) se středně závažnou nebo závažnou hemofilií B bylo v dokončených a probíhajících klinických hodnoceních vystaveno účinkům přípravku Refixia, což celkem představuje 434 pacientoroků.

**Tabulka 3 Frekvence nežádoucích účinků v klinických hodnoceních**

| Třída orgánových systémů                  | Nežádoucí účinek                                 | Frekvence                    |
|---|--|------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému       | Inhibice faktoru IX                              | Časté*                       |
| Poruchy imunitního systému                | Hypersenzitivita<br>Anafylaktická reakce         | Časté<br>Časté*              |
| Srdeční poruchy                           | Palpitace  | Méně časté                   |
| Gastrointestinální poruchy                | Nauzea   | Časté                        |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň              | Svědění**<br>Vyrážka                             | Časté<br>Časté               |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava<br>Nával horka<br>Reakce v místě vpichu*** | Časté<br>Méně časté<br>Časté |

\* Frekvence na základě výskytu ve studii s PUP (n=50)

\*\*Svědění zahrnuje termíny pruritus a ušní pruritus.

\*\*\*Reakce v místě vpichu zahrnují bolest v místě vpichu, bolest v místě infuze, otok v místě vpichu, erytém v místě vpichu a vyrážku v místě vpichu.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

Inhibice faktoru IX a anafylaktické reakce nebyly u PTP pozorovány, frekvence proto vychází z probíhající studie PUP s 50 pacienty. V této studii se inhibice faktoru IX vyskytla u 4 z 50 pacientů (8 %) a anafylaktická reakce se vyskytla u 1 z 50 pacientů (2 %), což tyto případy klasifikuje jako časté. Případ anafylaktické reakce se vyskytl u pacienta, u kterého se též rozvinula inhibice faktoru IX.

## Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou podobné jako u dospělých.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Předávkování byla hlášena v klinických hodnoceních při dávkách až do 169 IU/kg. Nebyly hlášeny žádné příznaky související s předávkováním.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika, hemostatika, koagulační faktor IX, ATC kód: B02BD04.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Refixia je čištěný rekombinantní lidský faktor IX (rFIX) s polyetylglykolem (PEG) o molekulové hmotnosti 40kDa konjugovaným s tímto proteinem. Průměrná molekulová hmotnost přípravku Refixia je přibližně 98 kDa a molekulová hmotnost proteinové složky samotné je 56 kDa. Po aktivaci přípravku Refixia se aktivační peptid včetně 40kDa polyetylglykolové skupiny odštěpí a zůstane nativní aktivovaná molekula faktoru IX.

Faktor IX je glykoprotein s jedním řetězcem. Je to na vitaminu K dependentní koagulační faktor a je syntetizován v játrech. Faktor IX je aktivován faktorem XIa a komplexem faktoru VII/tkáňového faktoru. Aktivovaný faktor IX v kombinaci s aktivovaným faktorem VIII aktivuje faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin pak konvertuje fibrinogen na fibrin a vytváří se sraženina. Hemofilie B je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti, jejíž příčinou jsou snížené hladiny faktoru IX. Výsledkem je silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů buď spontánní, nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického zákroku. Při substituční léčbě se hladiny faktoru IX v plazmě zvýší, tím dojde k dočasnému zlepšení deficitu faktoru a tím také ke korekci sklonu ke krvácení.

#### Klinická účinnost

Program klinických hodnocení zahrnoval jednu studii fáze 1 a pět multicentrických, nekontrolovaných studií fáze 3. Všichni pacienti měli závažnou (hladina faktoru IX < 1 %) nebo středně závažnou (hladina faktoru IX ≤ 2 %) hemofilii B.

Je třeba poznamenat, že roční míra krvácení (ABR) není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.



## Profylaxe

Ve všech věkových skupinách bylo celkem sto jedna dříve léčených a dříve neléčených pacientů léčeno týdenní profylaktickou dávkou 40 IU/kg, přičemž 40 (40 %) těchto pacientů nemělo žádnou krvácivou epizodu (viz podrobnosti níže).

## Pivotní studie

Pivotní studie zahrnovala 74 dospívajících (13–17 let) a dospělých (18–65 let) dříve léčených pacientů (PTP). Studie zahrnovala jedno otevřené rameno s léčbou v případě potřeby (on-demand) trvající přibližně 28 týdnů a dvě ramena profylaktické léčby s jednoduše zaslepenou randomizací s dávkou buď 10 IU/kg, nebo 40 IU/kg jednou týdně po dobu přibližně 52 týdnů. Při porovnání léčby dávkou 10 IU/kg s dávkou 40 IU/kg byla četnost krvácení v přepočtu na rok zjištěná u pacientů v ramenu užívajícím 40 IU/kg o 49 % nižší než četnost krvácení (95 % CI: 5 %; 73 %) u pacientů v ramenu užívajícím 10 IU/kg ( $p < 0,05$ ).

Medián (IQR) celkové ABR u pacientů (13–65 let) léčených profylaktickou dávkou 40 IU/kg jednou týdně byl 1,04 (0,00; 4,01), zatímco ABR při traumatu byla 0,00 (0,00; 2,05), ABR do kloubu byla 0,97 (0,00; 2,07) a spontánní ABR byla 0,00 (0,00; 0,99).

V této pivotní studii s dospívajícími a dospělými pacienty došlo k 70 krvácivým epizodám během profylaxe u 16 z 29 pacientů v ramenu s profylaktickou dávkou 40 IU/kg. Celková míra úspěšnosti léčby u krvácení během profylaxe byla 97,1 % (67 ze 69 hodnocených krvácení). Celkem 69 (98,6 %) ze 70 krvácivých epizod bylo léčeno jednou injekcí. Krvácivé epizody byly léčeny přípravkem Refixia v dávce 40 IU/kg v případě mírných nebo středně závažných krvácení.

Z 29 léčených dospělých a dospívajících pacientů bylo 13 pacientů s 20 cílovými klouby léčeno týdenní profylaktickou dávkou 40 IU/kg po dobu jednoho roku. Osmnáct z těchto 20 kloubů (90 %) nebylo již na konci studie považováno za cílové klouby.

## Léčba v případě potřeby

V pivotní studii bylo nerandomizované rameno, v němž bylo 15 pacientů léčených v režimu podle potřeby (on-demand) dávkou 40 IU/kg v případě mírných nebo středně závažných krvácení a dávkou 80 IU/kg v případě závažných krvácení. Celková míra úspěšnosti léčby krvácení (definovaná jako výborná nebo dobrá) byla 95 %, přičemž 98 % krvácení bylo léčeno jednou nebo dvěma injekcemi.

## Pediatrická populace

### Dříve léčení pacienti (PTP)

Účinnost a bezpečnost přípravku Refixia určenému k profylaxi a léčbě krvácení byly hodnoceny v otevřené, jednoramenné, nekontrolované studii fáze 3. V hlavní fázi pediatrické studie s PTP byla 25 pacientům, zařazeným do hodnocení ve věku 0 až 12 let, poskytována rutinní profylaktická léčba přípravkem Refixia 40 IU/kg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Pacienti byli rozděleni do dvou věkových skupin; 12 pacientů bylo v době podpisu informovaného souhlasu ve věku 0 až 6 let a 13 pacientů ve věku 7 až 12 let. Dvacet dva pacientů pokračovalo v prodloužené fázi, z nichž 12 pacientů podstoupilo až 8 let rutinní profylaktické léčby. Vzhledem k dlouhému trvání studie několik pacientů překročilo věkové skupiny a 10 pacientů, kteří byli původně zařazeni jako  $\leq 6$  let, přispělo také do věkové kategorie 7–12 let. Hlavní výsledky účinnosti u pacientů  $\leq 12$  let rozdělených podle hlavní a prodloužené fáze jsou shrnuty v tabulce 4.

### **Tabulka 4: Roční míra krvácení (ABR) u pediatrické studie s PTP – Hlavní a prodloužená fáze –**

## skutečné věkové skupiny

| Věk pacientů*                    | Hlavní fáze        |                    | Prodloužená fáze   |                    |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                  | ≤ 6 let<br>n=12    | 7-12 let<br>n=14   | ≤ 6 let<br>n=10    | 7-12 let<br>n=20   |
| Průměrná doba léčby (roky)       | 0,86               | 0,92               | 2,39               | 3,09               |
| <b>Celková ABR</b>               |                    |                    |                    |                    |
| Poissonův odhad průměru (95% CI) | 0,97 (0,50 ; 1,89) | 2,10 (1,34 ; 3,30) | 1,05 (0,65 ; 1,69) | 0,58 (0,21 ; 1,64) |
| Střední hodnota (IQR)            | 0,00 (0,00 ; 1,99) | 2,00 (0,00 ; 3,02) | 0,00 (0,00 ; 1,65) | 0,15 (0,00 ; 1,29) |

\*Někteří pacienti přispěli do obou věkových skupin.

Pro hlavní a prodlouženou fázi studie dohromady byla celková střední hodnota/Poissonův odhad ABR 0,55/1,02 (95% CI: 0,68; 1,54) u pacientů ≤ 6 let a 0,52/0,84 (95% CI: 0,41; 1,75) u pacientů 7-12 let. Střední hodnota/Poissonův odhad ABR byl 0/0,2 (95% CI: 0,09; 0,47) a 0/0,23 (95% CI: 0,05; 0,96) pro spontánní krvácení, stejně jako 0,53/0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) a 0,33/0,56 (95% CI: 0,25; 1,27) pro traumatické krvácení u pacientů ≤ 6 let a pacientů 7-12 let. Míra úspěšnosti léčby (definovaná jako výborná nebo dobrá odpověď) byla dosažena u 88,6 % a 93,7 % krvácení, ke kterým došlo během profylaxe u pacientů ≤ 6 let a pacientů 7-12 let. U 5 z 25 pacientů (20 %) nedošlo v průběhu studie k žádnému krvácení. Průměrná roční spotřeba pro profylaxi byla 2 208,6 (SD: 78,8) IU/kg a 2 324,8 (SD: 83,3) IU/kg u pacientů ≤ 6 let a pacientů 7-12 let. Dva pacienti měli na počátku léčby cílové klouby, které byly v průběhu hlavní fáze považovány za vyléčené. U žádného z pacientů se během studie neobjevily nové cílové klouby.

### Dříve neléčení pacienti (PUP)

Účinnost a bezpečnost přípravku Refixia určenému k profylaxi a léčbě krvácení byly hodnoceny v otevřené, jednoramenné, multicentrické, nekontrolované studii fáze 3. V hlavní fázi pediatrické studie s PUP dostávalo 47 z 50 pacientů ve věku < 6 let dávku 40 IU/kg jednou týdně a 38 pacientů pokračovalo v prodloužené fázi. Hlavní výsledky účinnosti rozdělené podle hlavní a prodloužené fáze jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5: Roční míra krvácení (ABR) u pediatrické studie s PUP – Hlavní a prodloužená fáze**

|                                  | Hlavní fáze<br>n=47 | Prodloužená fáze<br>n=38 |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Průměrná doba léčby (roky)       | 0,75                | 2,23                     |
| <b>Celková ABR</b>               |                     |                          |
| Poissonův odhad průměru (95% CI) | 0,82 (0,34 ; 1,98)  | 0,58 (0,35 ; 0,96)       |
| Střední hodnota (IQR)            | 0,00 (0,00 ; 1,02)  | 0,00 (0,00 ; 0,88)       |

Celková střední hodnota ABR byla 0 pro spontánní, traumatické a kloubní krvácení. V hlavní a prodloužené fázi studie byla střední hodnota/Poissonův odhad ABR 0,25/0,65 (95% CI: 0,34; 1,25) pro PUP na profylaxi. Poissonův odhad ABR pro spontánní a traumatické krvácení byl po celou dobu studie 0,14 (95% CI: 0,05; 0,43), respektive 0,2 (95% CI: 0,05; 0,81) (střední hodnota ABR byla pro obě skupiny 0). 46,8 % PUP nezaznamenalo žádné krvácivé příhody. U žádného z pediatrických pacientů nedošlo v průběhu studie ke vzniku cílových kloubů. Celková míra úspěšnosti (definovaná jako výborná nebo dobrá) léčby krvácení u dříve neléčených pacientů byla 96 % (135 ze 140). Ze 140 léčených krvácení pozorovaných u 34 (68 %) z 50 pacientů bylo 124 (89 %) krvácení vyléčeno 1 injekcí a 13 (9 %) krvácení bylo vyléčeno 2 injekcemi přípravku Refixia.

### Celková hemostatická účinnost

Krvácivé epizody byly léčeny přípravkem Refixia v dávce 40 IU/kg v případě mírných nebo středně závažných krvácení nebo v dávce 80 IU/kg v případě závažných krvácení; jako závažné bylo hodnoceno jedno krvácení. Celkové hodnocení hemostatické účinnosti prováděl pacient nebo pečující osoba (u domácí léčby) nebo zkoušející lékař na pracovišti studie (u léčby pod dohledem

zdravotnických pracovníků), a to na 4bodové stupnici s hodnocením výborná, dobrá, střední nebo nedostačující.

Celková míra úspěšnosti (definovaná jako výborná nebo dobrá) léčby krvácení u dříve léčených pacientů byla 92 % (626 z 683). Z 677 léčených krvácení pozorovaných u 84 (80 %) ze 105 pacientů bylo 590 (86 %) krvácení vyléčeno 1 injekcí a 70 (10 %) krvácení vyléčeno 2 injekcemi přípravku Refixia.

Míra úspěšnosti a dávka potřebná k léčbě krvácivých epizod byly nezávislé na místě krvácení. Míra úspěšnosti v léčbě krvácivých epizod byla také nezávislá na tom, zda krvácení bylo traumatické nebo spontánní povahy.

### Chirurgické zákroky

Tři studie, z nichž jedna byla zaměřena na chirurgické zákroky, zahrnovaly celkem 15 velkých a 26 menších chirurgických zákroků (pacienti ve věku 13 až 56 let). Hemostatický účinek přípravku Refixia během operací byl potvrzen se 100 % mírou úspěšnosti u 15 velkých chirurgických zákroků v těchto studiích. Všechny hodnocené menší chirurgické zákroky byly provedeny úspěšně.

Analýza účinnosti ve studii zaměřené na chirurgické zákroky zahrnovala 13 velkých chirurgických zákroků provedených u 13 dříve léčených dospělých a dospívajících pacientů. Tyto zákroky zahrnovaly 9 ortopedických operací, 1 gastrointestinální operaci a 3 operace v dutině ústní. Pacienti dostali před operací 1 injekci 80 IU/kg v den operace a po operaci dostávali injekce 40 IU/kg. Předoperační dávka přípravku Refixia 80 IU/kg byla účinná a u žádného pacienta nebylo nutné v den operace podávat další dávky. Medián počtu dalších dávek 40 IU/kg podaných 1. až 6. den a 7. až 13. den pooperačního období byl 2,0, respektive 1,5. Průměrná celková spotřeba přípravku Refixia během chirurgického zákroku a po něm byla 241 IU/kg (rozmezí: 81–460 IU/kg).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přípravek Refixia má v porovnání s nemodifikovaným faktorem IX prodloužený poločas. Všechny farmakokinetické studie s přípravkem Refixia byly prováděny u pacientů s hemofilií B (faktor IX  $\leq 2$  %), kteří již byli dříve léčeni. Analýza vzorků plazmy byla prováděna pomocí jednostupňového testu srážlivosti.

Farmakokinetické parametry v ustáleném stavu u dospívajících a dospělých pacientů jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6 Farmakokinetické parametry přípravku Refixia (40 IU/kg) v ustáleném stavu u dospívajících a dospělých PTP (geometrický průměr (CV %))**

| Farmakokinetický parametr                                      | 13–17 let<br>n = 3 | ≥ 18 let<br>n = 6 |
|--|--------------------|-------------------|
| Poločas ( $t_{1/2}$ ) (hodiny)                                 | 103 (14)           | 115 (10)          |
| Přírůstkové recovery (IR) (IU/ml na IU/kg)                     | 0,018 (28)         | 0,019 (20)        |
| Plocha pod křivkou ( $AUC$ ) <sub>0–168 h</sub> (IU*hodiny/ml) | 91 (22)            | 93 (15)           |
| Clearance (CL) (ml/hodina/kg)                                  | 0,4 (17)           | 0,4 (11)          |
| Průměrná doba setrvání v oběhu (MRT) (hodiny)                  | 144 (15)           | 158 (10)          |
| Distribuční objem ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)                         | 61 (31)            | 66 (12)           |
| Aktivita faktoru IX 168 hodin po podání dávky (IU/ml)          | 0,29 (19)          | 0,32 (17)         |

Clearance = clearance upravená podle tělesné hmotnosti; přírůstkové recovery = přírůstkové recovery 30 min po podání dávky; distribuční objem = distribuční objem v ustáleném stavu upravený podle tělesné hmotnosti; CV = variační koeficient.

Hladiny aktivity faktoru IX u všech pacientů, u nichž byla hodnocena farmakokinetika v ustáleném stavu, v době 168 hodin po podání týdenní dávky 40 IU/kg přesahovaly hodnotu 0,24 IU/ml.

Farmakokinetické parametry přípravku Refixia po jednorázové dávce jsou uvedeny s rozlišením věku v tabulce 7.

**Tabulka 7 Farmakokinetické parametry přípravku Refixia po jednorázové dávce (40 IU/kg) u PTP s rozlišením věku (geometrický průměr (CV %))**

| Farmakokinetický parametr                                  | 0–6 let<br>n=12 | 7–12 let<br>n=13 | 13–17 let<br>n=3 | ≥ 18 let<br>n=6 |
|--|-----------------|------------------|------------------|-----------------|
| Poločas ( $t_{1/2}$ ) (hodiny)                             | 70 (16)         | 76 (26)          | 89 (24)          | 83 (23)         |
| Přírůstkové recovery (IR) (IU/ml na IU/kg)                 | 0,015 (7)       | 0,016 (16)       | 0,020 (15)       | 0,023 (11)      |
| Plocha pod křivkou ( $AUC$ ) <sub>inf</sub> (IU*hodiny/ml) | 46 (14)         | 56 (19)          | 80 (35)          | 91 (16)         |
| Clearance (CL) (ml/hodina/kg)                              | 0,8 (13)        | 0,6 (22)         | 0,5 (30)         | 0,4 (15)        |
| Průměrná doba setrvání v oběhu (MRT) (hodiny)              | 95 (15)         | 105 (24)         | 124 (24)         | 116 (22)        |
| Distribuční objem ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)                     | 72 (15)         | 68 (22)          | 59 (8)           | 47 (16)         |
| Aktivita faktoru IX 168 hodin po podání dávky (IU/ml)      | 0,08 (16)       | 0,11 (19)        | 0,15 (60)        | 0,17 (31)       |

Clearance = clearance upravená podle tělesné hmotnosti; přírůstkové recovery = přírůstkové recovery 30 min po podání dávky; distribuční objem = distribuční objem v ustáleném stavu upravený podle tělesné hmotnosti; CV = variační koeficient.

Clearance upravená podle tělesné hmotnosti byla podle očekávání u pediatrických a dospívajících pacientů vyšší než u dospělých. U pediatrických ani dospívajících pacientů nebyla v klinických hodnoceních nutná žádná úprava dávkování.

Průměrné minimální hodnoty v ustáleném stavu jsou uvedeny v tabulce 8; vycházejí ze všech měření před podáním dávky prováděných každých 8 týdnů při ustáleném stavu u všech pacientů, kterým byla jednou týdně podávána dávka 40 IU/kg.

**Tabulka 8 Průměrné minimální hodnoty\* přípravku Refixia (40 IU/kg) v ustáleném stavu**

|  | <b>0–6 let<br/>n=12</b> | <b>7–12 let<br/>n=13</b> | <b>13–17 let<br/>n=9</b> | <b>18–65 let<br/>n=20</b> |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Odhadované průměrné minimální hladiny faktoru IX v IU/ml (95 % CI) | 0,15<br>(0,13;0,18)     | 0,19<br>(0,16;0,22)      | 0,24<br>(0,20;0,28)      | 0,29<br>(0,26;0,33)       |

\*Minimální hladiny faktoru IX = aktivita faktoru IX měřená před další týdenní dávkou (5 až 10 dní po podání dávky) v ustáleném stavu.

Farmakokinetika byla hodnocena u 16 dospělých a dospívajících pacientů, z nichž 6 mělo normální tělesnou hmotnost (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) a 10 mělo nadváhu (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>). Mezi pacienty s normální tělesnou hmotností a pacienty s nadváhou nebyly zjištěny žádné zjevné rozdíly ve farmakokinetickém profilu.

V pediatrické studii s PTP byly průměrné minimální hladiny faktoru IX v ustáleném stavu v rozmezí mírné hemofilie (tj. 0,05 – 0,4 IU/ml) nezávisle na věku.

V pediatrické studii s PUP byla odhadovaná průměrná minimální hladina v ustáleném stavu 0,15 IU/ml u pacientů ve věku < 6 let, tj. v rozmezí mírné hemofilie.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byla provedena studie neurotoxicity na juvenilních zvířatech s cílem vyhodnotit potenciální neurotoxicitu přípravku Refixia při intravenózním podání 120–1 200 IU/kg/dvakrát týdně u nedospělých samců potkanů ve věku 3 až 13 týdnů (což odpovídá věku 2 až 16 let u lidí), po které následovalo 13týdenní období bez léčby. Dávky byly 6–60krát vyšší než týdenní klinická dávka 40 IU/kg. Polyethylenglykol (PEG) byl detekován imunohistochemickým barvením v choroidním plexu, hypofýze, cirkumventrikulárních orgánech a kraniálních motorických neuronech. Dávkování přípravku Refixia juvenilním potkanům nevedlo k žádným funkčním nebo patologickým účinkům měřeným neurobehaviorálními/neurokognitivními testy, včetně motorické aktivity, senzorických funkcí, učení a paměti, jakož i růstu, sexuálního zrání a plodnosti.

Ve studii toxicity po opakovaném podávání u opic byly 3 hodiny po podání dávky pozorovány mírné přechodné tělesné třesy, které během 1 hodiny ustoupily. Tyto tělesné třesy byly pozorovány při dávkách přípravku Refixia (3 750 IU/kg), tj. při více než 90násobku doporučené dávky u člověka (40 IU/kg). Nebyl zjištěn žádný mechanismus, který je příčinou těchto třesů. V klinických hodnoceních nebyly třesy hlášeny.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic byl pomocí imunohistochemického barvení v epitelových buňkách choroidálního plexu v mozku detekován polyethylenglykol (PEG) s molekulovou hmotností 40 kDa. Tento nálezný nebyl spojen s poškozením tkáně ani abnormálními klinickými známkami.

Ve studiích zkoumajících u myši a potkanů distribuci a vylučování byla 40 kDa polyethylenglykolová skupina (PEG) přípravku Refixia ve velkém rozsahu distribuována do orgánů a eliminována z orgánů a vylučována prostřednictvím plazmy do moči (42–56 %) a do stolice (28–50 %). Na základě modelování dat za použití pozorovaných terminálních poločasů (15–49 dní) ve studiích distribuce do tkání u potkanů dosáhne polyethylenglykolová skupina (PEG) s molekulovou hmotností 40 kDa hladin v ustáleném stavu ve všech lidských tkáních během 1–4,5 let léčby.

Poměry expozice PEG v choroidním plexu, naměřené u zvířat na úrovni bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) oproti předpokládané klinické expozici PEG, se pohybovaly od pětinasobku ve studii neurotoxicity na juvenilních potkanech až po šestinasobek ve 26týdenní studii toxicity po opakovaném podání u dospělých potkanů.

Dlouhodobé studie na zvířatech zaměřené na hodnocení kancerogenního potenciálu přípravku Refixia ani studie zaměřené na zjištění účinků přípravku Refixia na genotoxicitu, fertilitu, vývojovou či reprodukční toxicitu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Chlorid sodný  
Histidin  
Sacharóza (E 473)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Mannitol (E 421)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)

#### Rozpouštědlo

Histidin  
Voda pro injekci  
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky ani nesmí být rekonstituován v jiném infuzním roztoku, než je histidinové rozpouštědlo, které je součástí balení.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Před otevřením

2 roky. Během doby použitelnosti může být přípravek Refixia uchováván při teplotě do 30 °C po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Jakmile byl přípravek jednou vyjmut z chladničky, nesmí tam již být vrácen zpět. Poznačte si prosím na krabičce datum, kdy jste přípravek začali uchovávat při pokojové teplotě.

#### Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) a 4 hodiny při uchovávání při pokojové teplotě (≤30 °C) chráněné před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele. Normálně nemá být tato doba delší než 4 hodiny při uchovávání při pokojové teplotě (≤30 °C) nebo 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a

validovaných aseptických podmínek. Rekonstituovaný léčivý přípravek uchovávejte v injekční lahvičce.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku při pokojové teplotě a podmínky uchovávání po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jedno balení obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku (sklo třídy I) s práškem opatřenou chlorobutylovou pryžovou zátkou
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci
- 1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 4 ml histidinového rozpouštědla s polypropylenovým uzávěrem zpětného chodu, bromobutylovým pryžovým pístem a uzávěrem s bromobutylovou zátkou
- 1 nástavec pístu (zhotovený z polypropylenu)

Velikost balení: po 1.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Refixia je určen k intravenóznímu podání po rekonstituci prášku v rozpouštědle dodávaném v injekční stříkačce. Po rekonstituci roztok vypadá jako čirá a bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina, bez viditelných částic. Rekonstituovaný léčivý přípravek musí být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje cizorodé částičky nebo zda není zbarven. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalený či obsahuje usazeniny. Rekonstituovaný léčivý přípravek uchovávejte v injekční lahvičce.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v příbalové informaci.

Rychlost podávání má být stanovena tak, aby vyhovovala pacientovi, až do maximální rychlosti injekce 4 ml/min.

Budete také potřebovat infuzní soupravu (hadičky a motýlkovou jehlu), sterilní alkoholové tampony, gázové polštářky a náplasti. Tyto pomůcky nejsou součástí balení přípravku Refixia.

Vždy používejte aseptickou techniku.

#### Zlikvidování odpadu

Po aplikaci bezpečně zlikvidujte injekční stříkačku s infuzní soupravou a injekční lahvičku s adaptérem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE\**

Datum první registrace: 2. června 2017  
Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle  
2880-Bagsværd  
Dánsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost provádět opatření po registraci**

Držitel rozhodnutí o registraci dokončí ve stanoveném termínu níže uvedená opatření:

| <b>Popis</b>   | <b>Termín splnění</b>                         |
|--|---|
| Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): aby se prošetřil možný účinek kumulace PEG v choroidálním plexu v mozku a dalších tkáních/orgánech, provede držitel rozhodnutí o registraci neintervenční poregistrační studii bezpečnosti s dohodnutým protokolem na základě Registru hemofilických pacientů a předloží její výsledky. | Předložení výsledků studie: 2. čtvrtletí 2028 |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Refixia 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

nonakog beta pegol  
(rekombinantní koagulační faktor IX)

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Prášek: 500 IU nonakog beta pegolu (přibližně 125 IU/ml po rekonstituci),

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

**Prášek:** chlorid sodný, histidin, sacharóza, polysorbát 80, mannitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: histidin, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**

Balení obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu a 1 adaptér injekční lahvičky

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Intravenózní podání, po rekonstituci

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Po uchování při pokojové teplotě nesmí být vráceno zpět do chladničky

Z chladničky vyjmuto dne: \_\_\_\_\_

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/17/1193/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Refixia 500 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Refixia 500 IU prášek pro injekční roztok

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

500 IU

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Refixia 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

nonakog beta pegol  
(rekombinantní koagulační faktor IX)

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Prášek: 1 000 IU nonakog beta pegolu (přibližně 250 IU/ml po rekonstituci),

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: chlorid sodný, histidin, sacharóza, polysorbát 80, mannitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: histidin, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Balení obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu a 1 adaptér injekční lahvičky

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Intravenózní podání, po rekonstituci

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být vráceno zpět do chladničky

Z chladničky vyjmuto dne: \_\_\_\_\_

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/17/1193/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Refixia 1 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Refixia 1 000 IU prášek pro injekční roztok

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**1 000 IU**

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Refixia 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

nonakog beta pegol  
(rekombinantní koagulační faktor IX)

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Prášek: 2 000 IU nonakog beta pegolu (přibližně 500 IU/ml po rekonstituci),

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

**Prášek:** chlorid sodný, histidin, sacharóza, polysorbát 80, mannitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: histidin, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**

Balení obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu a 1 adaptér injekční lahvičky

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Intravenózní podání, po rekonstituci

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být vráceno zpět do chladničky

Z chladničky vyjmuto dne: \_\_\_\_\_

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/17/1193/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Refixia 2 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Refixia 2 000 IU prášek pro injekční roztok

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 000 IU

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Refixia 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

nonakog beta pegol  
(rekombinantní koagulační faktor IX)

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Prášek: 3 000 IU nonakog beta pegolu (přibližně 750 IU/ml po rekonstituci),

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

**Prášek:** chlorid sodný, histidin, sacharóza, polysorbát 80, mannitol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: histidin, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**

Balení obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, 1 nástavec pístu a 1 adaptér injekční lahvičky

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Intravenózní podání, po rekonstituci

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno nepřetržité období nepřesahující 6 měsíců. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být vráceno zpět do chladničky

Z chladničky vyjmuto dne: \_\_\_\_\_

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/17/1193/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Refixia 3 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Refixia 3 000 IU prášek pro injekční roztok

nonakog beta pegol

i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3 000 IU

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Předplněná injekční stříkačka**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek Refixia

Histidinový roztok

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

4 ml

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Refixia 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**  
**Refixia 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**  
**Refixia 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**  
**Refixia 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**  
nonakog beta pegol

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Refixia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Refixia používat
3. Jak se přípravek Refixia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Refixia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Refixia a k čemu se používá**

#### **Co je přípravek Refixia**

Přípravek Refixia obsahuje léčivou látku nonakog beta pegol. Je to verze faktoru IX s dlouhodobým účinkem. Faktor IX je bílkovina, která je přirozeně obsažena v krvi a pomáhá zastavovat krvácení.

#### **K čemu se přípravek Refixia používá**

Přípravek Refixia se používá k léčbě a k prevenci krvácení u pacientů ve všech věkových skupinách s hemofilii B (vrozený nedostatek faktoru IX).

U pacientů s hemofilii B faktor IX chybí nebo nepůsobí dostatečně. Přípravek Refixia nahrazuje tento nedostatek nebo chybějící faktor IX a umožňuje krvi vytvářet sraženiny v místě krvácení.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Refixia používat**

#### **Nepoužívejte přípravek Refixia**

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste alergický(á) na křeččí bílkoviny.

Pokud si nejste jistý(á), zda pro Vás platí cokoli z výše uvedeného, před použitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem.

## **Upozornění a opatření**

### **Sledovatelnost**

Je důležité si vést záznamy o čísle šarže přípravku Refixia. Pokaždé, když dostanete nové balení přípravku Refixia, poznamenejte si datum a číslo šarže (uvedené na obalu za č. š.) a uložte tyto informace na bezpečné místo.

### **Alergické reakce a tvorba inhibitorů**

Existuje vzácně se vyskytující riziko, že se u Vás vyskytne náhlá a závažná alergická reakce (např. anafylaktická reakce) na přípravek Refixia. Okamžitě ukončete aplikaci a kontaktujte lékaře nebo lékařskou pohotovost v případě, že se u Vás objeví známky alergické reakce, jako jsou vyrážka, kopřivka, podlitiny, svědění rozsáhlých oblastí kůže, zarudnutí a/nebo otok rtů, jazyka, obličeje nebo rukou, potíže s polykáním nebo dýcháním, dušnost, sípání, tlak na prsou, bledá a chladná pokožka, zrychlená srdeční činnost a/nebo závrať.

Při těchto reakcích může být nutné, aby Vám lékař poskytl okamžitou léčbu. Váš lékař může také provést krevní test, aby zkontroloval, zda se u Vás nerozvinuly inhibitory faktoru IX (neutralizační protilátky) proti Vašemu léku, neboť inhibitory se mohou rozvinout společně s alergickými reakcemi. Jestliže se u Vás takové inhibitory vytvořily, můžete být během další léčby faktorem IX vystaven(a) vyššímu riziku náhlých a závažných alergických reakcí (např. anafylaktické reakce).

Z důvodu rizika alergických reakcí při léčbě faktorem IX Vám musí být přípravek Refixia zpočátku podáván ve zdravotnickém zařízení nebo za přítomnosti zdravotnických pracovníků v prostředí, kde lze v případě alergických reakcí poskytnout řádnou lékařskou péči, pokud to bude nutné.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se krvácení nezastaví tak, jak jste očekával(a), nebo pokud musíte významně zvýšit množství přípravku Refixia potřebné k tomu, aby se krvácení zastavilo. Lékař provede krevní test, aby zkontroloval, zda se u Vás nerozvinuly inhibitory (neutralizační protilátky) proti přípravku Refixia. Riziko tvorby inhibitorů je nejvyšší u lidí, kteří dosud nebyli léčeni přípravky s faktorem IX, obvykle u malých dětí.

### **Krevní sraženiny**

Informujte svého lékaře, jestliže pro Vás platí kterýkoli z následujících bodů, protože během léčby přípravkem Refixia existuje zvýšené riziko krevních sraženin:

- podstoupil(a) jste nedávno operaci,
- trpíte jiným závažným onemocněním, např. onemocněním jater, srdce nebo nádorovým onemocněním,
- máte rizikové faktory pro vznik onemocnění srdce, např. vysoký krevní tlak, jste obézní nebo kouříte.

### **Porucha funkce ledvin (nefrotický syndrom)**

U pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a předchozím výskytem alergických reakcí existuje riziko, že po vysokých dávkách faktoru IX ve vzácných případech dojde ke specifické poruše funkce ledvin, které se říká „nefrotický syndrom“.

### **Problémy spojené s použitím katétru**

Pokud máte centrální žilní přístupový katétr (pomůcka sloužící k podávání léků, CVAD), může u Vás dojít k infekci nebo krevním sraženinám v místě zavedení katétru.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Refixia**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Refixia používat.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Refixia nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Refixia obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na injekční lahvičku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. V případě léčby více injekčními lahvičkami je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku.

### **3. Jak se přípravek Refixia používá**

Léčbu přípravkem Refixia Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s péčí o pacienty s hemofilií B. Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), jak přípravek Refixia používat, poraďte se se svým lékařem.

Lékař Vám vypočte správnou dávku. Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a důvodu, proč tento přípravek používáte.

#### **Prevence krvácení**

Obvyklá dávka přípravku Refixia je 40 mezinárodních jednotek (IU) na kilogram tělesné hmotnosti. Podává se každý týden v jedné injekci. V závislosti na Vaší potřebě může lékař zvolit jinou dávku či změnit četnost podání injekce.

#### **Léčba krvácení**

Obvyklá dávka přípravku Refixia je 40 mezinárodních jednotek (IU) na kilogram tělesné hmotnosti. V závislosti na místě a závažnosti krvácení můžete potřebovat vyšší dávku (80 IU/kg) nebo injekce navíc. Poradte se se svým lékařem, jakou dávku a kolik injekcí potřebujete.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Přípravek Refixia se může podávat dětem a dospívajícím ve všech věkových skupinách. Dávka u dětí a dospívajících se rovněž vypočítává na základě tělesné hmotnosti a je stejná jako u dospělých.

#### **Jak přípravek Refixia podávat**

Přípravek Refixia je k dispozici jako prášek a rozpouštědlo, z nichž se připravuje roztok (rekonstituce), který se aplikuje jako injekce do žíly. Více informací naleznete v části „Instrukce pro použití přípravku Refixia“.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Refixia, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Refixia, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud musíte významně zvýšit množství přípravku Refixia potřebné k tomu, aby se krvácení zastavilo. Více informací naleznete v bodě 2 „Alergické reakce a tvorba inhibitorů“.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Refixia**

Jestliže jste vynechal(a) dávku, podejte si tuto opomenutou dávku ihned, jak si na ni vzpomenete. Nepodávejte si dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Refixia**

Pokud přestanete přípravek Refixia používat, nejste nadále chráněn(a) proti krvácení či při již probíhajícím krvácení nemusí dojít k jeho zástavě. Nepřestávejte přípravek Refixia používat bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při používání tohoto přípravku může dojít k alergickým reakcím.

Pokud dojde k náhlým a závažným alergickým reakcím (např. anafylaktickým reakcím), musí být aplikace okamžitě ukončena. Musíte okamžitě kontaktovat lékaře či záchrannou službu, pokud máte časné známky závažné alergické reakce (anafylaktické reakce), jako jsou:

- potíže s polykáním či dýchací obtíže
- dušnost nebo sípání
- tísnivý pocit na prsou
- zarudnutí a/nebo otok rtů, jazyka, obličeje nebo rukou
- vyrážka, kopřivka, podlitiny nebo svědění
- bledá a chladná pokožka, zrychlená srdeční činnost a/nebo závrať (nízký krevní tlak)

U dětí, které nebyly dříve léčeny léky s faktorem IX, se mohou často tvořit (až u 1 z 10 pacientů) inhibitory (viz bod 2). Pokud k tomu dojde, může lék přestat správně fungovat a může se u Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

#### U přípravku Refixia se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

**Časté nežádoucí účinky** (mohou se projevit až u 1 pacienta z 10)

- alergické reakce (přecitlivělost). Taková reakce se může vyvinout do závažné formy a může být život ohrožující (anafylaktické reakce)
- svědění (pruritus)
- kožní reakce v místě vpichu
- pocit na zvracení (nauzea)
- pocit velké únavy
- vyrážka
- Děti, které nebyly dříve léčeny léky s faktorem IX: neutralizační protilátky (inhibitory), anafylaktické reakce.

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou se projevit až u 1 pacienta ze 100)

- bušení srdce (palpitace)
- návaly horka

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek Refixia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Refixia po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, na štítku injekční lahvičky a štítku předplněné injekční stříkačky za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Refixia může být vyjmut z chladničky na maximální dobu 6 měsíců a uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C). Zaznamenejte si prosím na krabičku datum, kdy jste přípravek Refixia vyjmul(a) z chladničky a začal(a) jej uchovávat při pokojové teplotě. Tato nová doba použitelnosti nesmí v žádném případě překročit původní dobu použitelnosti uvedenou na vnější krabičce. Pokud jste lék nepoužil(a) před uplynutím nové doby použitelnosti, je nutné jej zlikvidovat. Po uchovávání při pokojové teplotě se přípravek nesmí vracet zpět do chladničky.

Aplikujte injekci ihned po přípravě roztoku (po rekonstituci). Nemůžete-li přípravek použít okamžitě, použijte ho během 24 hodin, pokud byl uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C, nebo během 4 hodin, pokud byl uchováván mimo chladničku při maximální teplotě 30 °C.

Prášek v injekční lahvičce je bílý až téměř bílý. Prášek nepoužívejte, pokud má jinou barvu.

Připravený roztok je čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý. Nepoužívejte připravený roztok, pokud si všimnete, že obsahuje částice nebo je zbarvený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Refixia obsahuje**

- Léčivou látkou je nonakog beta pegol (pegylovaný lidský koagulační faktor IX (rDNA)). Jedna injekční lahvička přípravku Refixia obsahuje 500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU nebo 3 000 IU nonakog beta pegolu, což odpovídá přibližně 125 IU/ml, 250 IU/ml, 500 IU/ml nebo 750 IU/ml po rekonstituci v histidinovém rozpouštědle.
- Dalšími složkami v prášku jsou chlorid sodný, histidin, sacharóza, polysorbát 80, mannitol, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková. Viz bod 2 „Refixia obsahuje sodík“.
- Složky ve sterilním rozpouštědle jsou histidin, voda pro injekci, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková.

### **Jak přípravek Refixia vypadá a co obsahuje toto balení**

- Přípravek Refixia je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU nebo 3 000 IU prášku v injekční lahvičce a 4 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce, nástavec pístu a adaptér injekční lahvičky – velikost balení po 1).
- Prášek je bílý až téměř bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.



## **Instrukce pro použití přípravku Refixia**

Před použitím přípravku Refixia si pečlivě přečtěte tyto instrukce.

Přípravek Refixia je dodáván jako prášek. Před podáním musí být roztok připraven (rekonstituován) pomocí rozpouštědla, které je dodáváno v injekční stříkačce. Rozpouštědlo je roztok histidinu. Rekonstituovaný roztok musí být aplikován do žíly (intravenózní (i.v.) injekce). Toto balení obsahuje potřebné vybavení, které poslouží k rekonstituci a aplikaci přípravku Refixia.

Budete také potřebovat infuzní soupravu (hadičky a motýlkovou jehlu), sterilní alkoholové tampony, kousky gázy a náplasti. Tyto náležitosti nejsou součástí balení přípravku Refixia.

**Toto vybavení nepoužívejte bez příslušného proškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.**

**Vždy si umyjte ruce a ujistěte se, že pracovní plocha je čistá.**

Při přípravě a aplikaci přípravku přímo do žíly je důležité **používat čistou a choroboplodných zárodků prostou (aseptickou) techniku**. Nesprávná technika může způsobit proniknutí choroboplodných zárodků do krve a infekci.

**Krabičku s vybavením neotevírejte, dokud nejste připraven(a) ho použít.**

**Vybavení nepoužívejte, pokud upadlo nebo pokud je poškozené.** Použijte místo něj nové balení.

**Vybavení nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.** Použijte místo něj nové balení. Doba použitelnosti je vyznačena na krabičce, injekční lahvičce, adaptéru injekční lahvičky a na předplněné injekční stříkačce.

**Vybavení nepoužívejte, pokud máte podezření, že je kontaminováno.** Použijte místo něj nové balení.

**Žádnou ze součástí vybavení nevyhazujte, dokud nedokončíte aplikaci injekčního roztoku.**

**Vybavení je určeno pouze pro jednorázové použití.**

### **Obsah**

Balení obsahuje:

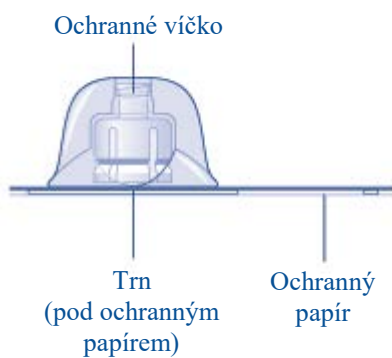
- 1 injekční lahvičku s práškem Refixia
- 1 adaptér na injekční lahvičku
- 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem
- 1 nástavec pístu (umístěný pod injekční stříkačkou)

## Přehled

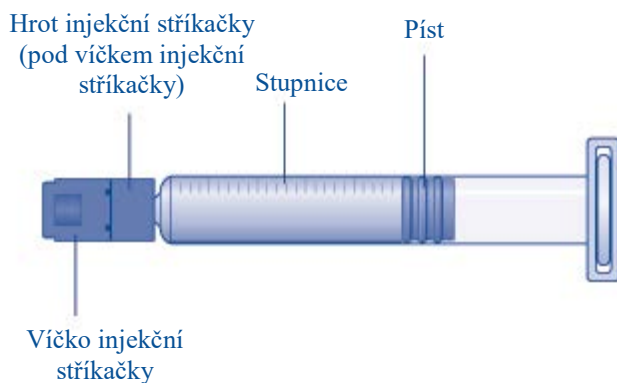
### Injekční lahvička s práškem Refixia



### Adaptér na injekční lahvičku



### Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem

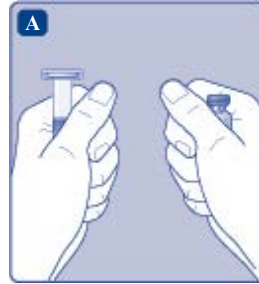


### Nástavec pístu





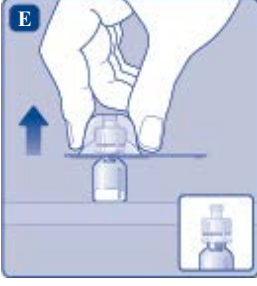
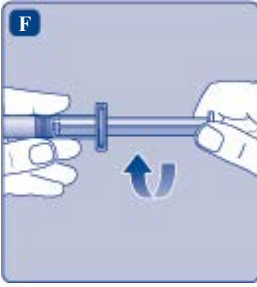
#### 1. Příprava injekční lahvičky a injekční stříkačky





- **Vezměte si potřebný počet balení přípravku Refixia.**
- **Ověřte si datum doby použitelnosti.**
- **Ověřte název, sílu a barvu balení**, abyste se ujistil(a), že obsahuje správný přípravek.
- **Umyjte si ruce** a pečlivě je osušte čistým ručníkem či elektrickým vysoušečem.
- Vyjměte z krabičky injekční lahvičku, adaptér injekční lahvičky a předplněnou injekční stříkačku. **Nástavec pístu zatím ponechte v krabičce.**
- **Ohřejte injekční lahvičku a předplněnou injekční stříkačku na pokojovou teplotu.** Můžete to udělat tak, že je podržíte v ruce, dokud nemají stejnou teplotu jako Vaše ruce.
- **Jiné způsoby ohřátí** injekční lahvičky a předplněné injekční stříkačky **nepoužívejte.**



- **Odstraňte plastové víčko** z injekční lahvičky. **Pokud je plastové víčko uvolněné nebo chybí, injekční lahvičku nepoužívejte.**
- **Pryžovou zátku očistěte sterilním alkoholovým tamponem** a nechte ji před použitím několik sekund na vzduchu oschnout, abyste zajistil(a) co možná nejvyšší sterilitu.
- **Nedotýkejte se pryžové zátky prsty**, abyste nezašel(a) infekci.



|   |  |
|---|--|
| <p><b>2. Připojení adaptéru injekční lahvičky</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sejměte ochranný papír z adaptéru injekční lahvičky.</b></li> </ul> <p><b>Pokud ochranný papír není zcela přilepen nebo je protržený, adaptér injekční lahvičky nepoužívejte.</b></p> <p><b>Adaptér injekční lahvičky nevyndávejte z ochranného víčka pomocí prstů.</b> Pokud byste se dotkl(a) trnu adaptéru injekční lahvičky, mohla by se z Vašich prstů přenést infekce.</p>              |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Položte injekční lahvičku na hladký a pevný povrch.</b></li> <li>• <b>Otočte ochranné víčko a nasad'te adaptér na injekční lahvičku.</b></li> </ul> <p><b>Jakmile je jednou adaptér nasazen, neodstraňujte jej z injekční lahvičky.</b></p>   |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lehce <b>stiskněte ochranné víčko</b> mezi palcem a ukazováčkem, jak je znázorněno na obrázku.</li> </ul> <p><b>Sejměte ochranné víčko z adaptéru injekční lahvičky.</b></p> <p>Při odstraňování ochranného víčka dejte pozor, <b>abyste nenadzvedl(a) adaptér injekční lahvičky.</b></p>  |  |
| <p><b>3. Nasazení nástavce pístu na injekční stříkačku</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pevně uchopte nástavec pístu za širší konec a vyjměte ho z krabičky. <b>Nedotýkejte se boků nebo závitu na nástavci pístu.</b> Pokud byste se dotkl(a) boků nebo závitu, mohla by se z Vašich prstů přenést infekce.</li> <li>• <b>Okamžitě</b> nástavec pístu našroubujte po směru hodinových ručiček na píst uvnitř předplněné injekční stříkačky, dokud nepocítíte odpor.</li> </ul> |  |

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Odstraňte ochranné víčko</b> z předplněné injekční stříkačky ohnutím směrem dolů tak, aby se porušila perforace.</li> <li>• <b>Dbejte, abyste se nedotkl(a) hrotu injekční stříkačky pod víčkem injekční stříkačky.</b> Pokud byste se dotkl(a) hrotu injekční stříkačky, mohla by se z Vašich prstů přenést infekce.</li> </ul> <p><b>Pokud je víčko injekční stříkačky uvolněné nebo chybí, předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte.</b></p>   |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Našroubujte předplněnou injekční stříkačku bezpečně</b> na adaptér injekční lahvičky, dokud nepocítíte odpor.</li> </ul>   |    |
| <p><b>4. Rekonstituce prášku v rozpouštědle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Držte předplněnou injekční stříkačku lehce nakloněnou</b> s injekční lahvičkou směřující dolů.</li> <li>• <b>Stisknutím nastavce pístu</b> vstříkněte všechno rozpouštědlo do injekční lahvičky.</li> </ul>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nechte nastavce pístu zcela stlačený a jemným kroužením</b> injekční lahvičkou rozpustíte všechny prášek.</li> </ul> <p><b>Injekční lahvičkou netřepejte, mohlo by to způsobit napěnění.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rekonstituovaný roztok zkontrolujte.</b> Musí být čirý a bezbarvý až mírně nažloutlý a nesmí obsahovat viditelné částice. <b>Pokud si všimnete částic nebo zabarvení, nepoužívejte ho.</b> Použijte místo toho nové balení.</li> </ul>  |  |
| <p><b>Přípravek Refixia se doporučuje použít okamžitě po rekonstituci.</b> Je to z toho důvodu, že uchovávaný přípravek už nemusí být sterilní a může způsobit infekci.</p> <p><b>Pokud rekonstituovaný roztok přípravku Refixia nemůžete použít ihned,</b> je třeba ho použít během 4 hodin, pokud byl uchovávan při pokojové teplotě (do 30 °C), a během 24 hodin, pokud byl uchovávan v chladniče (2 °C – 8 °C). Rekonstituovaný přípravek uchovávejte v injekční lahvičce.</p> <p><b>Rekonstituovaný roztok přípravku Refixia chraňte před mrazem a neuchovávejte ho v injekční stříkačce.</b></p> |  |

**Rekonstituovaný roztok přípravku Refixia chraňte před přímým slunečním světlem.**



Pokud pro svou dávku potřebujete více než jednu injekční lahvičku, opakujte kroky **A** až **J** s dalšími injekčními lahvičkami, adaptéry injekčních lahviček a předplněnými injekčními stříkačkami, dokud nedosáhnete požadované dávky.

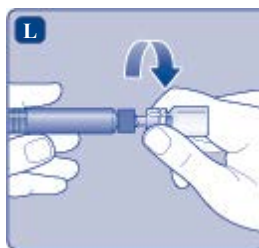
- **Ponechte nástavec pístu zcela stlačený.**
- **Otočte injekční stříkačku** tak, aby nasazená injekční lahvička byla dnem vzhůru.
- **Uvolněte nástavec pístu a nechte ho vrátit se samovolně zpět.** Tím se rekonstituovaný roztok natáhne do injekční stříkačky.
- **Lehkým vytažením nástavce pístu směrem dolů** pak zajistíte, že se do injekční stříkačky natáhne připravený roztok.
- **V případě, že potřebujete pouze část obsahu injekční lahvičky, použijte stupnici na injekční stříkačce, abyste si ověřil(a), že jste natáhl(a) tolik vzniklého roztoku, kolik Vám doporučil lékař či zdravotní sestra.**

Pokud se kdykoliv vyskytne v injekční stříkačce vzduch, vytlačte ho zpět do injekční lahvičky.

- Zatímco držíte injekční lahvičku dnem vzhůru, **jemně poklepejte na injekční stříkačku**, aby se vzduchové bubliny nashromáždily nahoře.
- **Pomalou zatlačte na nástavec pístu**, dokud všechny vzduchové bubliny neuniknou.



- **Odšroubujte adaptér** s injekční lahvičkou.
- **Dbejte, abyste se nedotkl(a) hrotu injekční stříkačky.** Pokud byste se dotkl(a) hrotu injekční stříkačky, mohla by se z Vašich prstů přenést infekce.



## 5. Aplikace rekonstituovaného roztoku

Přípravek Refixia je nyní připraven k aplikaci do žíly.

- Aplikujte připravený roztok dle instrukcí lékaře či zdravotní sestry.

- Aplikujte pomalu v průběhu 1 až 3 minut.
- Nemíchejte přípravek Refixia se žádnými dalšími intravenózními infuzemi či přípravky.

### **Aplikace přípravku Refixia za použití bezjehlových spojek k intravenózním (i.v.) katétrům**

**Upozornění:** Předplněná injekční stříkačka je zhotovena ze skla a je kompatibilní se standardními spoji luer-lock. Některé bezjehlové spojky s vnitřním hrotem jsou s předplněnými injekčními stříkačkami nekompatibilní. Tato nekompatibilita může zabránit aplikaci přípravku a/nebo může způsobit poškození bezjehlové spojky.

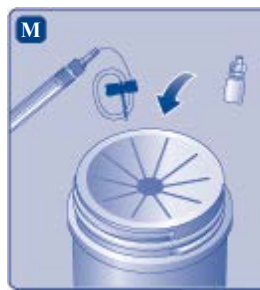
Aplikace roztoku centrálním venózním přístupovým zařízením (CVAD), jako jsou například centrální žilní katétr nebo podkožní port:

- Používejte čistou a choroboplodných zárodků prostou (aseptickou) techniku. Dodržujte instrukce pro správné používání spojky a CVAD, které Vám poskytl lékař nebo zdravotní sestra.
- Aplikace pomocí CVAD může vyžadovat použití sterilní 10ml plastové injekční stříkačky pro natažení rekonstituovaného roztoku. To má být provedeno ihned po kroku J.
- Pokud hadičky CVAD potřebují před aplikací přípravku Refixia nebo po ní propláchnout, použijte injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml.

### **Zlikvidování odpadu**

- **Po aplikaci bezpečně zlikvidujte** veškerý nepoužitý roztok přípravku Refixia, injekční stříkačku s infuzní soupravou, injekční lahvičku s adaptérem a ostatní odpad dle instrukcí lékárníka.

Nevyhazujte do běžného domácího odpadu.



**Před likvidací použité vybavení nerozebírejte.**

**Použité vybavení znovu nepoužívejte.**