

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 nonakogu beta pegolu*.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku Refixia přibližně 125 IU nonakogu beta pegolu.

Refixia 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

Refixia 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

Refixia 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

* rekombinantní lidský faktor IX vyrobený rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky), kovalentně konjugovaný s polyetylglykolem (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 polyetylglykolem (PEG) o molekulové hmotnosti 40kDa selektivně navázaným na specifické N-glykany v aktivačním peptidu rFIX. Po aktivaci přípravku Refixia se aktivační peptid včetně 40kDa polyetylglykolové 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. 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. Z důvodu dlouhého poločasu přípravku Refixia může být v pooperačním období četnost dávkování po uplynutí prvního týdne prodloužena na jednou 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 předeřtátí 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 Anafylaktická reakce	Časté Časté*
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění** Vyrážka	Časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Nával horka Reakce v místě vpichu***	Časté Méně časté 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 I 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 ≤ 6 let, přispělo také do věkové kategorie 7–12 let. Hlavní výsledky účinnosti u pacientů ≤ 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

	Hlavní fáze	Prodloužená fáze
--	-------------	------------------

Věk pacientů*	≤ 6 let n=12	7-12 let n=14	≤ 6 let n=10	7-12 let n=20
Průměrná doba léčby (roky)	0,86	0,92	2,39	3,09
Celková ABR				
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 n=47	Prodloužená fáze n=38
Průměrná doba léčby (roky)	0,75	2,23
Celková ABR		
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 n = 3	≥ 18 let 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) _{0–168 h} (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 n=12	7–12 let n=13	13–17 let n=3	≥ 18 let 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) _{inf} (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

	0–6 let n=12	7–12 let n=13	13–17 let n=9	18–65 let n=20
Odhadované průměrné minimální hladiny faktoru IX	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

v IU/ml (95 % CI)				
----------------------	--	--	--	--

*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/m²) a 10 mělo nadváhu (BMI 25–29,9 kg/m²). 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 pětinašobku ve studii neurotoxicity na juvenilních potkanech až po šestinašobek 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

30 měsíců. Během doby použitelnosti může být přípravek Refixia uchovávan při teplotě do 30 °C po jedno nepřetržité období nepřesahující 1 rok. 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 krabici, 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

11/2023

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