

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Refixia<sup>®</sup>, 500 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
Refixia<sup>®</sup>, 1000 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: nonakog beta pegol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Refixia, 500 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 500 i.j. nonakog beta pegola\*.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži približno 125 i.j. nonakog beta pegola.

Refixia, 1000 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1000 i.j. nonakog beta pegola\*.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži približno 250 i.j. nonakog beta pegola.

\*rekombinantni humani faktor IX, proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO), kovalentno konjugovan sa 40 kDa polietilen-glikolom (PEG).

Jačina (i.j.) se određuje jednofaznim testom zgrušavanja krvi prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka Refixia iznosi približno 152 i.j./mg proteina.

Lek Refixia je pročišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) sa polietilen-glikolom (PEG) od 40 kDa selektivno pričvršćenim na posebne N-vezane glikane aktivacionog peptida rFIX. Nakon aktivacije leka Refixia, cepa se aktivacioni peptid uključujući i polietilen-glikol grupu od 40kDa, nakon čega ostaje nativna molekula aktiviranog faktora IX. Primarna sekvenca aminokiselina rFIX u leku Refixia je identična alelnom obliku Ala148 humanog faktora IX proizvedenog iz plazme. U kultivisanju ćelija, prečišćavanju, konjugovanju i formulaciji leka Refixia, nisu korišćeni aditivi humanog ili životinjskog porekla.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak je bele do skoro bele boje.

Rastvarač je bistar i bezbojan.

pH: 6,4.

Osmolalnost: 272 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih sa hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

### 4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

#### Prethodno nelečeni pacijenti

Još nije ustanovljena bezbednost i efikasnost leka Refixia kod prethodno nelečenih pacijenata.

#### Praćenje terapije

Nije potrebno rutinsko praćenje nivoa aktivnosti faktora IX radi prilagođavanja doze. Tokom kliničkog ispitivanja, nije sprovedeno prilagođavanje doze. Primećena je srednja vrednost faktora IX u stabilnom stanju od preko 15% kod svih starosnih grupa, videti odeljak 5.2 za više informacija.

Zbog interferencije polietilen-glikola (PEG) u jednofaznom testu zgrušavanja krvi sa različitim aPTT reagensima, preporučuje se upotreba hromogenog testa (npr. *Rox Factor IX* ili *Biophen*) kada je potrebno praćenje. Ukoliko hromogeni test nije dostupan, preporučuje se upotreba jednofaznog testa zgrušavanja krvi sa aPTT reagensom (npr. *Cephascreen*) koji je kvalifikovan za upotrebu sa lekom Refixia. Za modifikovane lekove sa dugodelujućim faktorom, poznato je da rezultati jednofaznog testa zgrušavanja krvi u velikoj meri zavise od korišćenog aPTT reagensa i referentnog standarda. Za lek Refixia, neki reagensi će uzrokovati niži rezultat za nivo aktivnosti od stvarne (30-50%), dok većina reagenasa koji sadrže silicijum će uzrokovati viši rezultat za nivo aktivnosti faktora IX (više od 400%). Zbog toga treba izbegavati reagense na bazi silicijuma. Preporučuje se korišćenje referentne laboratorije kada hromogeni test ili kvalifikovani jednofazni test zgrušavanja krvi nisu lokalno dostupni.

#### Doziranje

Broj primenjenih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su u skladu sa važećim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili u procentima (u odnosu na uobičajen nivo u ljudskoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na trenutni međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

#### Profilaksa

40 i.j. po kg telesne mase jednom nedeljno.

Može se razmatrati prilagođavanje doza i intervali primene na osnovu postignutih nivoa faktora IX kao i individualne tendencije krvarenja. Najmanje koncentracije leka postignute sa režimom doziranja od 40 i.j./kg jednom nedeljno su prikazane u odeljku 5.2.

Preporučuje se pacijentima na profilaksi koji zaborave da primene jednu dozu da primene dozu čim se sete i potom nastave sa uobičajenim rasporedom doziranja od jednom nedeljno. Treba izbegavati primenu duple doze.

#### Terapija po potrebi

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od mesta i stepena krvarenja, videti Tabelu 1 za uputstvo o doziranju kod epizoda krvarenja.

**Tabela 1 Terapija epizoda krvarenja sa lekom Refixia**

Stepen krvarenja	Preporučena doza u i.j./kg leka Refixia	Preporuke za doziranje
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji  Intenzivnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma	40	Preporučuje se jednokratna doza.
Teška krvarenja ili krvarenja po život ugrožavajuća	80	Mogu da se primene dodatne doze od 40 i.j./kg

Hirurške intervencije

Jačina doze i intervali doziranja za hirurške zahvate zavise od procedure i lokalne prakse. Opšte preporuke su prikazane u Tabeli 2.

**Tabela 2 Terapija kod hirurških zahvata sa lekom Refixia**

Vrsta hirurške intervencije	Preporučena doza u i.j./kg telesne mase	Preporuke za doziranje
Manja hirurška intervencija uključujući vađenje zuba	40	Po potrebi se mogu primeniti dodatne doze.
Veće hirurške intervencije	80	Doza pre hirurške intervencije.
	40	Razmotrite dve ponovljene doze od 40 i.j./kg (u intervalima od 1 do 3 dana) u okviru prve nedelje nakon hirurške intervencije.  Zbog dugog poluvremena eliminacije leka Refixia, učestalost doziranja u postoperativnom periodu se može produžiti na primenu jednom nedeljno nakon prve nedelje sve dok ne prestane krvarenje i postigne se izlečenje.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza kod adolescenata (12-18 godina) je ista kao i kod odraslih: 40 i.j./kg telesne mase. Još uvek nije ustanovljena bezbednost dugoročne primene kod dece mlađe od 12 godina.

## Način primene

Lek Refixia je namenjen za intravensku upotrebu.

Lek Refixia se primenjuje intravenskom bolus injekcijom tokom nekoliko minuta nakon rekonstitucije praška za injekciju sa rastvaračem histidina. Brzinu primene treba odrediti prema nivou ugodnosti pacijenta do maksimalne brzine ubrizgavanja od 4 mL/min.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Potrebna je odgovarajuća obuka u slučaju samoprimene ili primene od strane negovatelja.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na protein hrčka.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Preosetljivost

Prilikom primene leka Refixia moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosetljivosti, pacijentima treba savetovati da odmah prestanu sa primenom leka i da se obrate svom lekaru. Pacijent mora biti upoznat sa ranim znacima reakcija preosetljivosti, uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka potrebno je sprovesti standardnu terapiju za šok.

#### Inhibitori

Nakon ponovljene terapije lekovima koji sadrže humani faktor koagulacije IX (rDNK), kod pacijenata treba pratiti razvoj neutrališućih antitela (inhibitora) čija količina se određuje u *Bethesda* jedinicama (B.j.) korišćenjem odgovarajućeg biološkog testiranja.

U literaturi postoje izveštaji koji pokazuju povezanost između pojave inhibitora na faktor IX i alergijskih reakcija. Zbog toga treba ispitati prisustvo inhibitora kod pacijenata koji su doživeli alergijsku reakciju. Treba istaći da pacijenti sa inhibitorima na faktor IX mogu da imaju povećan rizik za pojavu anafilakse prilikom naredne primene faktora IX.

Usled postojanja rizika od pojave alergijske reakcije na lekove koji sadrže faktor IX, inicijalnu primenu faktora IX, prema proceni nadležnog lekara, treba sprovesti pod medicinskim nadzorom u uslovima u kojima se može pružiti odgovarajuća medicinska nega u slučaju alergijske reakcije.

U slučaju rezidualne aktivnosti faktora IX, postoji rizik od interferencije prilikom sprovođenja *Nijmegen* modifikovanog *Bethesda* testa za određivanje inhibitora. Zbog toga se preporučuje sprovođenje faze prethodnog grejanja ili eliminacije kako bi se osiguralo otkrivanje inhibitora malog titra.

#### Tromboembolija

Usled potencijalnog rizika od trombotskih komplikacija, treba inicirati klinički nadzor radi otkrivanja ranih znakova trombotične i potrošne koagulopatije odgovarajućim biološkim testom kada se ovaj lek primenjuje kod pacijenata sa oboljenjem jetre, kod pacijenata nakon hirurške intervencije, novorođenčadi, ili pacijenata sa rizikom od trombotičnih pojava ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). U ovim situacijama treba proceniti korist lečenja lekom Refixia u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

### Kardiovaskularni događaj

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija sa faktorom IX može da uveća kardiovaskularni rizik.

### Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potrebno uvođenje centralnog venskog pristupa (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim pristupom (CVAD) uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu kateterizacije.

### Pedijatrijska populacija

Lek Refixia nije indikovano za upotrebu kod dece (mlađe od 12 godina). Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na adolescente (12-18 godina).

### Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, odnosno, suštinski je „bez natrijuma“.

### Evidencija primene

Strogo se preporučuje da svaki put kada se primeni lek Refixia kod pacijenta, treba jasno evidentirati ime i serijski broj primenjenog leka kako bi se uspostavila veza između pacijenta i serije leka.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu prijavljene interakcije lekova koji sadrže humani faktor IX koagulacije (rDNK) sa drugim lekovima.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu sprovedena ispitivanja reprodukcije na životinjama sa faktorom IX. S obzirom na to da se hemofilija B retko javlja kod žena, iskustva sa primenom faktora IX tokom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Iz tog razloga, faktor IX se sme primenjivati tokom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indikovano.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Refixia ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene infuzije, osećaj jeze, nalete crvenila, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, utrnulost, povraćanje, zviždanje u grudima) uočene su retko sa lekovima koji sadrže rekombinantni faktor IX, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilakse (uključujući šok). U nekim slučajevima, ove reakcije su napredovale do teške anafilakse, a dogodile su se u bliskoj vremenskoj povezanosti sa razvojem inhibitora na faktor IX (videti takođe odeljak 4.4). Kod pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima na faktor IX i alergijsku reakciju u anamnezi, prijavljen je nefrotski sindrom nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije.

Veoma retko je uočen razvoj antitela na proteine hrčka i sa tim povezane reakcije preosetljivosti.

Kod pacijenata sa hemofilijom B mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor IX. Ako se takvi inhibitori pojave, ovo stanje se manifestuje kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje da se kontaktira specijalizovani centar za lečenje hemofilije.

Postoji potencijalni rizik od tromboembolijskih epizoda nakon primene lekova koji sadrže faktor IX, gde je rizik veći kod preparata male čistoće. Primena lekova koji sadrže faktor IX male čistoće povezana je sa slučajevima infarkta miokarda, diseminovane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. Primena lekova koji sadrže faktor IX velike čistoće, poput leka Refixia, retko su povezana sa takvim neželjenim reakcijama.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana u nastavku je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučenim terminima).

Učestalosti ispoljavanja procenjene su u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

U sprovedenim kliničkim studijama, ukupno 115 prethodno lečenih pacijenata muškog pola sa umerenom ili teškom hemofilijom B su bili izloženi leku Refixia sveukupno 170 pacijent-godina.

**Tabela 3 Učestalost neželjenih reakcija u kliničkim studijama**

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost Anafilaksa Inhibitori	Povremeno Nepoznato Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus*	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor Naleti vrućine i crvenila Reakcije na mestu primene injekcije**	Često Povremeno Često

\*Pruritus uključuje pojmove pruritus i pruritus uha

\*\*Reakcije na mestu primene injekcije uključuju bol na mestu primene injekcije, bol na mestu primene infuzije, oticanje na mestu primene, eritem i osip na mestu primene.

#### Opis određenih neželjenih reakcija

U tekućoj kliničkoj studiji kod prethodno nelečenih pacijenata, došlo je do pojave anafilakse koja je bila blisko vremenski povezana sa razvojem inhibitora na faktor IX nakon terapije lekom Refixia. Nema dovoljno podataka da bi se pružile informacije o učestalosti razvoja inhibitora kod prethodno nelečenih pacijenata.

#### Pedijatrijska populacija

Lek Refixia je indikovano za pacijente uzrasta 12 godina i starije. Nije primećena razlika u bezbednosnom profilu leka Refixia između prethodno lečenih adolescenata (uzrasta 12-18 godina) i odraslih pacijenata.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim studijama je prijavljeno predoziranje dozom do 169 i.j./kg. Nisu prijavljeni simptomi u vezi sa predoziranjem.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antihemoragici, faktori koagulacije krvi IX

**ATC šifra:** B02BD04

#### Mehanizam delovanja

Lek Refixia je prečišćeni rekombinantni humani faktor IX (rFIX) sa polietilen-glikol (PEG) od 40 kDa konjugovanim na protein. Prosečna molekulska masa leka Refixia je približno 98 kDa, dok je molekulska masa same proteinske grupe 56 kDa. Nakon aktivacije leka Refixia, cepa se aktivacioni peptid uključujući i polietilen-glikol grupu od 40 kDa, ostavljajući prirodni aktivirani molekul faktora IX.

Faktor IX je jednonančani glikoprotein. To je faktor koagulacije koji zavisi od vitamina K i on se sintetiše u jetri. Faktor IX aktivira faktor X<sub>a</sub>, kao i kompleks faktora VII i tkivnog faktora. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji sa aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X prevodi protrombin u trombin. Trombin zatim vrši prevođenje fibrinogena u fibrin i tako je omogućeno stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija B je polno uslovljen nasledni poremećaj koagulacije krvi usled smanjenih koncentracija faktora IX, i ispoljava se obilnim krvarenjem u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima koje može nastati spontano ili kao posledica slučajne ili hirurške povrede. Primenom supstitucione terapije povećava se koncentracija faktora IX u plazmi, čime se obezbeđuje privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

#### Klinička efikasnost

Kompletan program kliničkih studija je uključivao jednu studiju faze 1 i četiri multicentrične, nekontrolisane studije faze 3.

#### Profilaksa

Pedeset i četiri pacijenta svih starosnih grupa je bilo lečeno dozom od 40 i.j./kg jednom nedeljno u cilju profilakse, pri čemu 23 (43%) ovih pacijenata nije uopšte imalo epizodu krvarenja.

### Pivotalna studija

Pivotalna studija je uključivala 74 prethodno lečenih pacijenata koji su bili adolescenti (uzrasta 13- 17 godina) i odrasli (starosti 18-65 godina). Studija je uključivala jednu otvorenu grupu koja je primala terapiju po potrebi u trajanju od približno 28 nedelja i dve grupe koje su preventivno primale terapiju sa jednostruko slepom randomizacijom koje su dobijale ili 10 i.j./kg ili 40 i.j./kg jednom nedeljno tokom približno 52 nedelje. Prilikom upoređivanja terapija sa primenom doze od 10 i.j./kg i 40 i.j./kg, grupa pacijenata koja je primala dozu od 40 i.j./kg je imala 49% manju godišnju stopu krvarenja u odnosu na stopu krvarenja (95% CI: 5%; 73%) kod pacijenata u grupi koja je primala 10 i.j./kg ( $p < 0,05$ ).

Medijana (interkvartilni raspon, engl. *interquartile range*, IQR) godišnje stope krvarenja (engl. *annual bleeding rate* (ABR)) kod pacijenata (13-65 godina) lečenih dozom od 40 i.j./kg jednom nedeljno radi prevencije je iznosila 1,04 (0,00; 4,01) gde je traumatski ABR iznosio 0,00 (0,00; 2,05), ABR za zglobove je iznosio 0,97 (0,00; 2,07), a spontani ABR je iznosio 0,00 (0,00; 0,99). Važno je napomenuti da godišnja stopa krvarenja (ABR) nije uporediva između različitih koncentrata faktora niti između različitih kliničkih studija.

U ovoj pivotalnoj studiji kod adolescentnih i odraslih pacijenata, bilo je 70 probojnih epizoda krvarenja kod 16 od 29 pacijenata u grupi koja je primala dozu od 40 i.j./kg preventivno. Sveukupna stopa uspeha za terapiju probojnih krvarenja je iznosila 97,1% (67 od 69 ispitivanih krvarenja). Ukupno 69 (98,6%) od 70 epizoda krvarenja su lečeni jednom injekcijom. Epizode krvarenja su lečene lekom Refixia sa dozom od 40 i.j./kg za blaga ili umerena krvarenja.

Kod 29 odraslih i adolescentnih lečenih pacijenata, 13 pacijenata sa 20 ciljanih zglobova su lečeni godinu dana primenom preventivne doze od 40 i.j./kg jednom nedeljno. Osamnaest od ovih 20 zglobova (90%) se nisu više smatrali ciljanim zglobovima do završetka studije.

### Terapija po potrebi

U pivotalnoj studiji bila je nerandomizovana grupa gde je 15 pacijenata primalo režim terapije po potrebi u dozi od 40 i.j./kg za blaga ili umerena krvarenja i 80 i.j./kg za teška krvarenja. Ukupna stopa uspeha (definisana kao odlična ili dobra) za terapiju krvarenja je iznosila 95%, gde je 98% krvarenja lečeno sa jednom ili dve injekcije.

### Pedijatrijska populacija

Primena leka Refixia kod dece mlađe od 12 godina nije indikovana (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Sprovedena je studija koja je uključivala 25 pedijatrijskih prethodno lečenih pacijenta (uzrasta 0-12 godina) koji su primali dozu od 40 i.j./kg preventivno jednom nedeljno.

Kod dece uzrasta 0-12 godina, medijana (interkvartilni raspon, IQR) godišnje stope krvarenja je iznosila 1,0 (0,00; 2,06), a stopa spontanih krvarenja je iznosila 0,00 (0,00; 0,00).

Kod terapije krvarenja u pedijatrijskoj populaciji ukupna stopa uspeha (definisana kao odlična ili dobra) je iznosila 93% (39 od 42 krvarenja), gde se 36 (86%) krvarenja povuklo primenom jedne injekcije, a 5 (12%) krvarenja se povuklo primenom 2 injekcije leka Refixia.

Evropska agencija za lekove je odložila završetak ispitivanja leka Refixia kod prethodno nelečenih pacijenata (pogledajte odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

### Ukupna hemostatska efikasnost

Epizode krvarenja su bile lečene lekom Refixia dozom od 40 i.j./kg za blage i umerene oblike krvarenja, ili dozom od 80 i.j./kg za teške oblike krvarenja, gde je jedno krvarenje procenjeno kao težak oblik. Ukupnu procenu hemostatke efikasnosti je obavio pacijent ili negovatelj (za primenu terapije kod kuće) ili studijski istraživač (za terapiju pod nadzorom zdravstvenog radnika) koristeći četvorostepenu skalu za određivanje uspeha: odlično, dobro, umereno ili slabo. Ukupna stopa uspeha



(određena kao odlična ili dobra) za terapiju krvarenja je iznosila 93% (551 od 591). Od 597 lečenih krvarenja primećenih kod 79 (75%) od 105 pacijenata, 521 (87%) krvarenje se povuklo nakon primene jedne injekcije i 60 (10%) krvarenja se povuklo nakon primene dve injekcije leka Refixia.

Stopa uspeha i doza potrebna za terapiju epizoda krvarenja nisu zavisili od mesta krvarenja. Stopa uspeha za terapiju epizoda krvarenja takođe nije zavisila od toga da li je krvarenje bilo traumatsko ili spontano.

#### Hirurška intervencija

Tri studije, od kojih je jedna bila posvećena primeni u hirurškim intervencijama, su uključivale 15 većih i 26 manjih hirurških intervencija (pacijenti starosti od 13 do 56 godina). Hemostatski efekat leka Refixia tokom hirurških intervencija je potvrđen sa stopom uspeha od 100% u 15 većih hirurških intervencija uključenih u studije. Sva ispitivanja manjih hirurških intervencija su bila uspešno obavljena.

U studiji posvećenoj hirurškim intervencijama, analiza efikasnosti je uključivala 13 većih hirurških intervencija obavljenih kod 13 prethodno lečenih odraslih i adolescentnih pacijenata. Intervencije su uključivale 9 ortopedskih, 1 gastrointestinalnu, i 3 hirurške intervencije u usnoj duplji. Pacijenti su primili 1 injekciju pre operacije u dozi od 80 i.j./kg na dan hirurške intervencije, i nakon operacije, injekciju u dozu od 40 i.j./kg. Primenjena doza pre operacije od 80 i.j./kg leka Refixia je bila efikasna i nijedan pacijent nije zahtevao dodatnu dozu na dan operacije. U postoperativnom periodu, od 1. do 6. dana i od 7. do 13 dana medijana broja dodatnih primenjenih doza od 40 i.j./kg je iznosila 2,0, odnosno 1,5. Srednja vrednost ukupne primljene količine leka Refixia tokom i nakon operacije je iznosilo 241 i.j./kg (raspon: 81 – 460 i.j./kg).

#### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Lek Refixia ima produženo poluvreme eliminacije u odnosu na nemodifikovani faktor IX. Sve farmakokinetičke studije sa lekom Refixia su sprovedene kod prethodno lečenih pacijenata sa hemofilijom B (faktor IX  $\leq$  2%). Analiza uzoraka plazme je sprovedena korišćenjem jednofaznog testa zgrušavanja krvi.

Farmakokinetički parametri u stanju ravnoteže za adolescente i odrasle su prikazani u Tabeli 4

**Tabela 4 Farmakokinetički (FK) parametri u stanju ravnoteže leka Refixia (40 i.j./kg) kod adolescenata i odraslih ( geometrijska srednja vrednost(CV%))**

<b>FK parametar</b>	<b>13-17 godina N=3</b>	<b>≥18 godina N=6</b>
Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) (sati)	103 (14)	115 (10)
Postepeni oporavak (engl. <i>incremental recovery</i> , IR) (i.j./mL po i.j./kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Površina ispod krive (PIK) <sub>0-168h</sub> (i.j. * sati/mL)	91 (22)	93 (15)
Klirens (CL) (mL/sati/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)

Srednje vreme zadržavanja (engl. <i>mean residence time</i> , MRT) (sati)	144 (15)	158 (10)
Volumen distribucije (V <sub>ss</sub> ) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
Aktivnost faktora IX 168 sati nakon primene doze	0,29 (19)	0,32 (17)

Klirens = klirens prilagođen telesnoj masi; Postepeni oporavak = postepeni oporavak 30 min. nakon doziranja; Volumen distribucije = volumen distribucije prilagođen telesnoj masi u stanju ravnoteže; CV = koeficijent varijacije.

Svi pacijenti ispitivani u farmakokinetičkoj sesiji stanja ravnoteže su imali vrednosti aktivnosti faktora IX iznad 0,24 i.j./mL 168 sati nakon doziranja jednom nedeljnom dozom od 40 i.j./kg.

Farmakokinetički parametri jednokratne doze leka Refixia su navedeni prema uzrastu u Tabeli 5. Nije indikovana primena leka Refixia kod dece mlađe od 12 godina.

**Tabela 5 Farmakokinetički parametri jednokratne doze leka Refixia (40 i.j./kg) prema uzrastu (geometrijska srednja vrednost(CV%))**

FK parametar	0 – 6 godina N = 12	7–12 godina N = 13	13-17 godina N = 3	≥18 godina N = 6
Poluvreme eliminacije (t <sub>1/2</sub> ) (sati)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Postepeni oporavak (IR) (i.j./mL po i.j./kg)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Površina ispod krive (PIK) <sub>inf</sub> (i.j. * sati/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klirens (CL) (mL/sati/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Srednje vreme zadržavanja (engl. <i>mean residence time</i> , MRT) (sati)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volumen distribucije (V <sub>ss</sub> ) (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Aktivnost faktora IX 168 sati nakon doziranja	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klirens = klirens prilagođen telesnoj masi; Postepeni oporavak = postepeni oporavak 30 min. nakon doziranja; Volumen distribucije = volumen distribucije prilagođen telesnoj masi u stabilnom stanju; CV = koeficijent varijacije.

Prema očekivanjima, klirens prilagođen telesnoj masi kod pedijatrijskih i adolescentnih pacijenata je bio veći u odnosu na odrasle. Nije bilo potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih i adolescentnih pacijenata tokom kliničkih studija.

Srednja vrednost minimalnih koncentracija leka u stanju ravnoteže je prikazana u Tabeli 6; zasnovana na svim merenjima pre doziranja sprovedenih svakih 8 nedelja u stanju ravnoteže kod svih pacijenata

koji su primali dozu od 40 i.j./kg jednom nedeljno. Nije indikovana upotreba leka Refixia kod dece mlađe od 12 godina.

**Tabela 6 Srednja vrednost minimalnih koncentracija\* leka Refixia (40 i.j./kg) u stanju ravnoteže**

	<b>0 – 6 godina N = 12</b>	<b>7–12 godina N = 13</b>	<b>13-17 godina N = 9</b>	<b>18-65 godina N = 20</b>
Procenjena srednja vrednost minimalnih koncentracija faktora IX u i.j./mL (95% CI)	0,15 (0,13;0,18)	0,19 (0,16;0,22)	0,24 (0,20;0,28)	0,29 (0,26;0,33)

\*Minimalne koncentracije faktora IX= izmerena aktivnost faktora IX pre primene naredne nedeljne doze (5 do 10 dana nakon doziranja) u stanju ravnoteže.

Farmakokinetika je ispitivana kod 16 odraslih i adolescentnih pacijenata od kojih su 6 bili uobičajene telesne mase (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), a 10 je bilo prekomerne telesne mase (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Nije bilo vidljivih razlika farmakokinetičkih profila između pacijenata uobičajene i prekomerne telesne mase.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na majmunima, primećeni su blagi i prolazni tremori 3 sata nakon doziranja, a smanjivali su se u okviru sat vremena. Ovi tremori su primećeni kod primene doza leka Refixia (3750 i.j./kg), koje su bile 90 puta veće od preporučene doze za primenu kod ljudi (40 i.j./kg). Nije utvrđen mehanizam kao uzrok tremora. Tremori nisu uočeni tokom kliničkih studija.

Na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije i studije toksičnosti ponovljenih doza kod pacova i majmuna, pretklinički podaci ne ukazuju na opasnost po ljude.

U studijama toksičnosti ponovljenih doza kod pacova i majmuna, otkriven je 40 kDa polietilen-glikol imunohistohemijским bojenjem epitelnih ćelija horioidnog pleksusa mozga. Ovaj nalaz nije bio povezan sa oštećenjem tkiva ili neubičajenim kliničkim znakovima.

U studijama distribucije i izlučivanja kod miševa i pacova, pokazano je da se 40 kDa polietilen-glikol (PEG), ostatak leka Refixia, široko distribuira do organa i eliminiše, a potom izlučuje putem plazme u urin (44-56%) i stolicu (28-50%). Na osnovu modeliranih podataka, dobijenih korišćenjem zapaženih terminalnih poluvremena eliminacije (15-49 dana) u studijama distribucije u tkivima pacova, 40 kDa polietilen-glikol, ostatak leka, dostiže vrednosti stanja ravnoteže u svim ljudskim tkivima tokom 1-2 godine terapije.

Nisu sprovedene dugotrajne studije na životinjama radi procene kancerogenog potencijala leka Refixia, niti studije u kojima bi se utvrdio uticaj leka Refixia na genotoksičnost, plodnost, razvoj i reproduktivnost.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Prašak

Natrijum-hlorid

Histidin

Saharoza

Polisorbat 80

Manitol  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

#### Rastvarač

Histidin  
Voda za injekcije  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima ili rekonstituisati sa drugim rastvorima za infuziju osim priloženog rastvarača (rastvor histidina).

### **6.3. Rok upotrebe**

#### Rok upotrebe neotvorenog leka:

2 godine.

Tokom roka upotrebe lek Refixia se može čuvati na temperaturi do 30°C tokom jednokratnog perioda do najviše 6 meseci. Kada se lek Refixia jednom izvadi iz frižidera, lek se ne sme ponovo vraćati u frižider. Zabeležite datum početka čuvanja leka na sobnoj temperaturi na spoljnjem pakovanju leka.

#### Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Potvrđena je fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog leka ako se čuva 24 sata u frižideru (2°C do 8°C) i 4 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ).

S mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani lek treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe leka preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C ili duže od 4 sata na sobnoj temperaturi ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ), osim ako se rekonstitucija vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2 do 8°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za čuvanje na sobnoj temperaturi i uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Jedno pakovanje leka Refixia sadrži:

- jednu staklenu bočicu (staklo tip I) sa praškom i zatvaračem od hlorobutil gume;
- jedan sterilni adapter za bočicu za rekonstituciju
- jedan napunjeni injekcioni špric sa 4 mL rastvarača (histidin rastvor) sa graničnikom (polipropilen), gumenim zatvaračem klipa (bromobutil) i zatvaračem (bromobutil) vrha špica
- jedan potisni klip (polipropilen).

Veličina jednog pakovanja.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek Refixia se primenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška sa rastvaračem koji se nalazi u špricu. Nakon rekonstitucije rastvor je bistra i bezbojna tečnost, bez vidljivih čestica. Rekonstituisani lek treba vizuelno pregledati na prisustvo vidljivih čestica ili promenu boje pre primene. Rastvor se ne sme upotrebljavati ako je mutan ili ako sadrži taloge.

Za uputstva o rekonstituisanju leka pre primene, pogledajte Uputstvo za lek.

Brzinu primene treba odrediti prema ugodnosti pacijenta do maksimalne brzine od 4mL/min.

Potreban je i infuzioni set (cevčica i leptir igla), sterilni alkoholni tupferi, komprese od gaze i flasteri. Ova medicinska sredstva nisu uključena u pakovanje leka Refixia.

Uvek treba primenjivati aseptičnu tehniku.

#### Odlaganje

Nakon primene injekcije, uklonite na bezbedan način špric sa infuzionim setom i bočicu sa adapterom za bočicu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu, sa lokalnim zahtevima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD  
Milutina Milankovića 9 b  
Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Refixia, 500 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02663-20-001

Refixia, 1000 i.j, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02664-20-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 29.09.2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2021.