

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REFİXİA® 500 IU Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her bir flakon nominal olarak 500 IU nonakog beta pegol\* içermektedir.

1 ml REFİXİA® sulandırıldıktan sonra yaklaşık 125 IU nonakog beta pegol içermektedir.

\* rekombinant insan faktörü IX, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin Hamster Yumurtalığı (CHO) hücrelerinde üretilir ve 40 kDa bir polietilen glikole (PEG) kovalent konjugasyonu yapılıdır.

Potens (Uluslararası Birim), Avrupa Farmakopesi tek aşamalı pıhtılaşma testi kullanılarak belirlenmektedir. REFİXİA®'nın spesifik aktivitesi yaklaşık 144 IU/mg proteindir.

REFİXİA®, saflaştırılmış rekombinant insan faktör IX'dur (rFIX) ve rFIX aktivasyon peptidinde spesifik N-bağlı glikanlara seçici olarak bağlanan bir 40 kDa polietilen glikole (PEG) sahiptir. REFİXİA® aktifleştikten sonra, 40 kDa polietilen glikol kısmını içeren aktivasyon peptidi ayrılmakta ve geride doğal aktive faktör IX molekülünü bırakmaktadır. REFİXİA®'daki rFIX'in primer aminoasit dizilimi, insan plazma türevi faktör IX'un Ala148 allelik formuyla aynıdır. REFİXİA®'nın hücre kültürü, saflaştırma, konjugasyon veya formülasyonunda insan veya hayvan kaynaklı hiçbir katkı maddesi kullanılmamaktadır.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücü.

Toz, beyaz ila beyazımsı renktedir.

Çözücü berrak ve renksizdir.

pH: 6,4

Osmolalite: 272 mOsmol/kg.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Hemofili B (konjenital faktör IX eksikliği) hastalarında kanama tedavisinde ve profilaksisinde endikedir.

REFİXİA®, tüm yaş grupları için kullanılabilir.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde yapılmalıdır.

### Tedavi izlemi

Doz ayarlaması amacıyla faktör IX aktivitesi düzeylerinin rutin şekilde izlenmesi gerekmemektedir. Klinik çalışma programında doz ayarlaması yapılmamıştır. Tüm yaş gruplarında %15'in üzerinde ortalama kararlı durum faktör IX çukur düzeyleri gözlemlenmiştir, ayrıntılı bilgi için bölüm 5.2'ye bakınız.

Polietilen glikolün (PEG) çeşitli aPTT reaktifleriyle yapılan tek aşamalı pıhtılaşma testinde etkileşime neden olması nedeniyle, izlem gerektiğinde kromojenik tayin (örn Rox Factor IX veya Biophen) yapılması önerilmektedir. Kromojenik tayini mevcut değilse, REFİXİA® ile birlikte kullanım için kalifiye edilen bir aPTT reaktif (örn. Cephascreen) ile tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanılması önerilmektedir. Modifiye uzun etkili faktör ürünlerinde tek aşamalı pıhtılaşma tayini sonuçlarının kullanılan aPTT reaktifine ve referans standardına yüksek düzeyde bağımlı olduğu bilinmektedir. REFİXİA® için, bazı reaktifler faktör IX aktivitesiyle ilgili olarak düşük tahmin yürütülmesine (% 30-50) neden olurken, çoğu silika içeren reaktif ise şiddetli yüksek tahmin yürütülmesine (% 400'den fazla) neden olmaktadır. Bu nedenle, silika bazlı reaktiflerden kaçınılmalıdır. Yerel olarak kromojenik tayin veya kalifiye bir tek aşamalı pıhtılaşma tayini bulunmuyorsa referans bir laboratuvar kullanılması önerilmektedir.

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

#### Pozoloji

Uygulanan faktör IX birimi sayısı Uluslararası Birim (IU) olarak ifade edilmektedir; bu birim, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) faktör IX ürünleri için mevcut standardıyla ilişkilidir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi; yüzde olarak (normal insan plazmasına göre) veya Uluslararası Birim olarak (plazmadaki faktör IX için bir Uluslararası Standarda göre) ifade edilmektedir.

#### Profilaksi

Haftada bir kez 40 IU/kg.

Ulaşılan FIX düzeyleri ve bireysel kanama eğilimine dayanarak, dozların ve uygulama aralıklarının ayarlanması düşünülebilir. Haftalık 40 IU/kg dozuyla ulaşılan çukur düzeyler bölüm 5.2'de özetlenmektedir.

Profilaksi uygulanan ve dozunu almayı unutan hastalara, bunu fark ettiklerinde dozlarını almaları ve daha sonra olağan haftada bir kez doz uygulama programına devam etmeleri tavsiye edilmelidir. Çift dozdan kaçınılmalıdır.

#### Kanadıkça tedavi

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, kanamanın yerine ve şiddetine bağlıdır; kanama epizotlarıyla ilgili doz yönlendirmeleri için Tablo 1'e bakınız.

**Tablo 1 REFİXİA® ile kanama epizotlarının tedavisi**

Hemoraji düzeyi	Önerilen REFİXİA® dozu IU/kg	Doz önerileri
Erken dönemde hemartroz, kas kanaması veya oral kanama.  Daha yaygın hemartroz, kas içine kanama veya hematoma.	40	Tek doz önerilmektedir.
Şiddetli veya yaşamı tehdit edici hemorajiler.	80	40 IU/kg ek dozlar verilebilir.

### Cerrahi

Cerrahi için doz düzeyi ve doz uygulama aralığı, prosedüre veya lokal uygulamaya bağlıdır. Genel öneriler Tablo 2'de verilmektedir.

**Tablo 2 REFİXİA® ile cerrahide tedavi**

Cerrahi prosedür tipi	Önerilen doz IU/kg vücut ağırlığı	Doz önerileri
Minör cerrahi, dış çekimi dahil	40	Gerekirse ek dozlar verilebilir.
Majör cerrahi	80	Preoperatif doz
	40	Cerrahiden sonraki ilk hafta içinde iki tekrarlı 40 IU/kg doz (1-3 gün aralıkla) düşününüz. REFİXİA®'nın uzun yarı ömrü nedeniyle, postoperatif dönemde kanama durana ve iyileşmeye ulaşılanaya kadar doz uygulama sıklığı ilk haftadan sonra haftada bire uzatılabilir.

### Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki doz önerileri yetişkinlerdeki ile aynıdır (pediyatri hakkında daha fazla bilgi için bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz kullanım.

REFİXİA®, enjeksiyonluk tozun histidin çözücüsüyle rekonstitüsyonundan sonra intravenöz bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Uygulama hızı hastanın rahatlık düzeyine göre, maksimum 4 ml/dk. hıza kadar belirlenmelidir.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce rekonstitüsyonuyla ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Hastanın kendi kendisine uygulaması veya bakıcının uygulaması için uygun eğitim verilmesi gerekmektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek ve karaciğer yetmezliği:**

Bu popülasyonda kullanıma ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar, adölesanlar ve yetişkinler için aynı doz önerilmektedir: 40 IU/kg vücut ağırlığı.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Bu popülasyonda kullanıma ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

Hamster proteinine bilinen alerjik reaksiyon durumunda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

#### Aşırı duyarlılık

REFIXIA® ile alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Üründe eser miktarda hamster proteini bulunmaktadır. Aşırı duyarlılık semptomları görülürse, hastaya ilacı derhal bırakması ve doktoruna başvurması tavsiye edilmelidir. Hastalar kurdeşen, genel ürtiker, göğüs darlığı, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileriyle ilgili bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

#### İnhibitörler

Hastalar insan koagülasyon faktörü IX (rDNA) ürünleriyle yinelenen tedaviden sonra, uygun biyolojik testler kullanılarak Bethesda birimiyle ölçülen (BU) nötralizan antikor (inhibitör) oluşumuyla ilgili olarak izlenmelidir.

Literatürde faktör IX inhibitör oluşumu ve alerjik reaksiyon arasında bağlantı gösteren raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle, alerjik reaksiyon yaşayan hastalar inhibitör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörleri olan hastaların, faktör IX ile yükleme yapıldıktan sonra anafilaksi geliştirme riskinde artış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Faktör IX ürünleriyle alerjik reaksiyon riski olduğundan, tedavi eden doktorun kararına bağlı olarak, ilk faktör IX uygulamaları alerjik reaksiyon için uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği tıbbi gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Rezidüel FIX aktivite düzeyi görülmesi durumunda, inhibitör testi için Nijmegen modifiye Bethesda tayini yapıldığında etkileşim riski bulunmaktadır. Bu nedenle, düşük titreli inhibitörleri belirleyebilmek için bir ön ısıtma veya arınma dönemi uygulanması önerilmektedir.

#### Tromboembolizm

Potansiyel trombotik komplikasyon riskinden dolayı, bu ilaç karaciğer hastalığı olan hastalara, postoperatif hastalara, yeni doğmuş bebeklere veya trombotik olay veya DİK riski taşıyan hastalara uygulandığında trombotik ve konsumptif koagülopatinin erken belirtileri için uygun biyolojik testle birlikte klinik izlem başlatılmalıdır. Bu durumların tümünde, REFİXIA® tedavisinin yararlarının bu komplikasyonların riskine karşı ne kadar ağır bastığı değerlendirilmelidir.

#### Kardiyovasküler olay

Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, FIX ile yerine koyma tedavisi kardiyovasküler riski arttırabilir.

#### Kateter ilişkili komplikasyonlar

Santral venöz erişim cihazı (SVEC) gerekiyorsa, lokal enfeksiyon, bakteremi ve kateter bölgesinde tromboz dahil olmak üzere SVEC ile ilişkili komplikasyonlar geliştirme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarılar ve önlemler yetişkinler, adölesanlar ve çocuklar için geçerlidir.

#### Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İnsan koagülasyon faktörü IX (rDNA) ürünleriyle diğer tıbbi ürünler arasında hiçbir etkileşim bildirilmemiştir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanım ile ilgili veri bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Kadınlarda hemofili B’nin seyrek olarak ortaya çıkması nedeniyle, gebelik döneminde faktör IX kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör IX gebelik sırasında yalnızca endikasyonu kesin olduğunda kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim / ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REFIXIA® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Kadınlarda hemofili B'nin seyrek olarak ortaya çıkması nedeniyle, emzirme döneminde faktör IX kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör IX laktasyon sırasında yalnızca açık şekilde endikeyse kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Faktör IX ile hayvanlarda üreme çalışması yapılmamıştır. İnsanlarda fertilite ile ilgili veri bulunmamaktadır.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

REFIXIA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profilinin özeti

Rekombinant faktör IX ürünleriyle seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (enjeksiyon bölgesinde anjiyoödem, yanma ve batma hissi, titreme, kızarma, genel ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltı) gözlemlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir. Bazı olgularda, bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye ilerlemiştir ve faktör IX inhibitörüyle yakın bir zamansal ilişki içinde gerçekleşmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). Faktör IX inhibitörü ve alerjik reaksiyon öyküsü olan hemofili B hastalarında, immün tolerans indüksiyonu girişiminin ardından nefrotik sendrom bildirilmiştir.

Çok seyrek olarak, hamster proteinine karşı antikor gelişimiyle birlikte ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir.

Hemofili B hastaları faktör IX'a karşı nötralizan antikor (inhibitör) geliştirebilir. Böyle bir inhibitör gelişimi olursa, bu durum kendisini yetersiz klinik yanıt olarak gösterecektir. Bu tür durumlarda, uzmanlaşmış bir hemofili merkeziyle iletişime geçilmesi önerilmektedir.

Faktör IX ürünlerinin uygulamasından sonra potansiyel tromboembolik epizot riski bulunmaktadır ve bu risk düşük saflıktaki preparatlar için daha yüksektir. Düşük saflıktaki faktör IX ürünlerinin kullanımı miyokard enfarktüsü, disemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli olgularıyla ilişkilendirilmiştir. REFIXIA® gibi yüksek saflıktaki faktör IX ürünlerinin kullanımı, bu tür advers reaksiyonlarla seyrek olarak ilişkilendirilmektedir.

### Advers reaksiyonların tablolı listesi

Aşağıda sunulan tablo, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) görelerdir.

Sıklıklar şu şekilde değerlendirilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek

(<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre bildirilmektedir.

Her sıklık grubuna advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Tamamlanan ve devam eden klinik çalışmalarda orta veya şiddetli hemofili B hastası olan toplam 115 daha önce tedavi edilmiş hasta ve 50 daha önce tedavi edilmemiş hasta olmak üzere toplam 434 hasta yıl boyunca REFİXİA®'ya maruz kalmıştır.

### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın\*: Faktör IX inhibisyonu

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon\*

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı\*\*, döküntü

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\*\*\*

Yaygın olmayan: Ateş basması

\* Sıklık daha önce tedavi edilmemiş hastalarla (N=50) ortaya çıkma durumuna göre belirlenmiştir.

\*\* Kaşıntıya, kaşıntı ve kulak kaşıntısı terimleri dahildir.

\*\*\* Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde şişme, enjeksiyon bölgesinde eritema ve enjeksiyon bölgesinde kızarıklık dahildir.

### **Seçili advers reaksiyonların tanımı**

Faktör IX inhibisyonu ve anafilaktik reaksiyonlar daha önce tedavi edilmiş hastalarla gözlenmemiştir ve bu nedenle sıklıklar daha önce tedavi edilmemiş 50 hasta ile devam eden bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada 4/50 (% 8) hastada Faktör IX inhibisyonu ve 1/50 (% 2) hastada anafilaktik reaksiyon meydana gelmiş olup bu olaylar yaygın olarak sınıflandırılmıştır. Anafilaktik reaksiyon vakası aynı zamanda Faktör IX inhibisyonu gelişen bir hastada meydana gelmiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda görülen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin yetişkinlerdekine benzer olması beklenmektedir. .

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda 169 IU/kg'a kadar doz aşımaları bildirilmiştir. Doz aşımalarıyla ilişkili olarak herhangi bir semptom bildirilmemiştir.

### **5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar, antihemorajikler, vitamin K ve diğer hemostatikler, kan koagülasyon faktörleri, koagülasyon faktör IX

ATC kodu: B02BD04

#### Etki mekanizması

REFİXİA®, proteine konjuge 40 kDa polietilen glikol (PEG) içeren saflaştırılmış rekombinant insan faktörü IX'dur (rFIX). REFİXİA®'nın ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 98 kDa'dır ve yalnızca protein kısmının molekül ağırlığı 56 kDa'dır. REFİXİA® aktifleştikten sonra, 40 kDa polietilen glikol kısmını içeren aktivasyon peptidi ayrılmakta ve geride doğal aktive faktör IX molekülünü bırakmaktadır.

Faktör IX tek zincirli bir glikoproteindir. K vitaminine bağımlı bir koagülasyon faktörüdür ve karaciğerde sentezlenmektedir. Faktör IX, faktör XIa ve faktör VII/doku faktörü kompleksi tarafından aktiveleştirilmektedir. Aktif faktör IX, aktif faktör VIII ile kombinasyon halinde, faktör X'u aktiveleştirmektedir. Aktif faktör X, protrombini trombine dönüştürmektedir. Daha sonra trombin fibrinojeni fibrine dönüştürmekte ve pıhtı oluşmaktadır. Hemofili B, düşük faktör IX düzeyleri nedeniyle cinsiyete bağlı bir herediter pıhtılaşma bozukluğudur ve eklemlerde, kaslarda ve iç organlarda spontan olarak veya kaza ya da cerrahi travma sonucunda büyük miktarda kanamayla sonuçlanmaktadır. Replasman tedavisiyle faktör IX'in plazma düzeyleri yükselmekte, böylece faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanama eğilimlerinin düzeltilmesi sağlanmaktadır.

#### Klinik etkililik

Klinik çalışma programına, bir Faz 1 çalışma ve beş Faz 3 çok merkezli kontrolsüz çalışma dahildir. Tüm hastalar şiddetli (faktör IX seviyesi < %1) veya orta derecede şiddetli (faktör IX seviyesi ≤ %2) hemofili B hastasıdır.

Yıllık kanama oranlarının, farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir olmadığı dikkate alınmalıdır.

#### Profilaksi

Tüm yaş gruplarında daha önce tedavi edilmiş ve daha önce tedavi edilmemiş hastalardan 101'i haftalık 40 IU/kg profilaktik dozuyla tedavi edilmiş ve bu hastaların 40'ında (% 40) kanama epizodu olmamıştır (aşağıdaki ayrıntılara bakınız).

#### Pivotal çalışma

Pivotal çalışmaya, daha önce tedavi edilen 74 adölesan (13-17 yaşında) ve yetişkin (18-65 yaşında) hasta dahil olmuştur. Çalışma açık etiketli, yaklaşık 28 hafta boyunca kanadıkça tedavi uygulanan bir adet kanadıkça tedavi kolu ve 52 hafta boyunca 10 IU/kg ya da 40



IU/kg'dan olmak üzere haftada bir kez tedavi alan iki adet profilaksi kolu içermektedir. 10 IU/kg ve 40 IU/kg tedavileri karşılaştırıldığında, 40 IU/kg kolundaki hastalar için yıllık kanama oranınının 10 IU/kg kolundaki hastaların kanama oranından (% 95 GA: % 5, % 73) % 49 daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,05).

Haftada bir kez 40 IU/kg profilaktik doz ile tedavi edilen hastalarda (13-65 yaş) medyan genel yıllık kanama oranı 1,04 (0; 4,01) olurken travmatik yıllık kanama oranı 0 (0; 2,05), eklem yıllık kanama oranı 0,97 (0; 2,07) ve spontan yıllık kanama oranı 0 (0; 0,99) olmuştur.

Adölesan ve yetişkin hastalarda yapılan bu pivotal çalışmada, 40 IU/kg profilaksi kolundaki 29 hastanın 16'sında 70 ani kanama olmuştur. Ani kanamalarının tedavisinde genel başarı oranı % 97,1 (değerlendirilen 69 kanamadan 67'si) olmuştur. Toplam 70 kanama epizodunun 69'u (% 98,6) tek enjeksiyonla tedavi edilmiştir. Kanama atakları hafif veya orta dereceli kanamalar için 40 IU/kg REFİXİA® ile tedavi edilmiştir.

Tedavi edilen 29 yetişkin ve adölesan hastada, 20 hedef eklemi olan 13 hasta bir yıl boyunca haftalık 40 IU/kg profilaktik doz ile tedavi edilmiştir. Bu 20 eklemde 18'i (% 90) çalışmanın sonunda artık hedef eklem olarak değerlendirilmemiştir.

#### Kanadıkça tedavi

Pivotal çalışmada, kanadıkça tedavi alan 15 hastanın, hafif ila orta dereceli kanamalar için 40 IU/kg, şiddetli kanamalar için 80 IU/kg ile tedavi edildiği randomize olmayan bir kol vardır. Kanama tedavilerindeki toplam başarı oranı (çok iyi veya iyi olarak tanımlanır) % 95'tir ve kanamaların % 98'i bir veya iki enjeksiyonla tedavi edilmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

##### Daha önce tedavi edilmiş hastalar

Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için REFİXİA®'nın etkinliği ve güvenliliği açık etiketli, tek kollu, kontrollü olmayan bir faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Daha önce tedavi edilmiş pediyatrik hastalardaki çalışmanın ana fazında, başlangıçta kaydedilen 0 ila 12 yaşlarında 25 hastaya 52 hafta boyunca haftada bir kez rutin profilaktik REFİXİA® 40 IU/kg uygulanmıştır. Hastalar iki yaş grubuna ayrılmıştır; bilgilendirilmiş onay imzalandığında 12 hasta 0 ila 6 yaş ve 13 hasta 7 ila 12 yaş arasında olmuştur. Yirmi iki hasta uzatma fazına devam etmiş ve bunlardan 12'si 8 yıla kadar rutin profilaktik tedavi görmüştür. Uzun çalışma süresi nedeniyle birçok hasta yaş gruplarını geçmiş ve başlangıçta ≤ 6 yaş olarak kaydedilen 10 hasta 7-12 yaş kategorisine de katkıda bulunmuştur. Ana ve uzatma fazına göre ayrılmış ≤ 12 yaşındaki hastalardaki temel etkinlik sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3 Daha önce tedavi edilmiş pediyatrik hasta çalışmasında yıllık kanama oranı - ana ve uzatma fazı - gerçek yaş grupları**

	Ana faz		Uzatma fazı	
	≤ 6 yaş N=12	7-12 yaş N=14	≤ 6 yaş N=10	7-12 yaş N=20
<b>Hastanın yaşı*</b>				
<b>Ana tedavi süresi (yıl)</b>	0,86	0,92	2,39	3,09
<b>Toplam yıllık kanama oranı</b>				
Poisson-tahmin ortalaması (% 95)	0,97 (0,5; 1,89)	2,1 (1,34; 3,30)	1,05 (0,65; 1,69)	0,58 (0,21; 1,64)

GA)				
Medyan	0 (0; 199)	2 (0 ; 3,02)	0 (0; 1,65)	0,15 (0; 1,29)

\*Bazı hastalar her iki yaş grubuna da dahil olmuştur.

Çalışmanın ana ve uzatma fazı için, genel medyan/poisson tahmini yıllık kanama oranı  $\leq 6$  yaş hastalarda 0,55/1,02 (% 95 GA: 0,68; 1,54) ve 7-12 yaş hastalarda 0,52/0,84 (%95 GA: 0,41; 1,75) olmuştur. Medyan/poisson tahmini yıllık kanama oranı, spontan kanamalar için 0/0,2 (%95 GA: 0,09; 0,47) ve 0/0,23 (%95 GA: 0,05; 0,96), travmatik kanamalar için ise  $\leq 6$  yaş ve 7-12 yaş hastalarda sırasıyla 0,53/0,82 (%95 GA: 0,55; 1,23) ve 0,33/0,56 (% 95 GA: 0,25; 1,27) olmuştur.  $\leq 6$  yaş ve 7-12 yaş hastalarda profilaksi boyunca meydana gelen kanama ataklarının sırasıyla % 88,6 ve % 93,7'sinde (mükemmel veya iyi yanıt olarak tanımlanan) tedavi başarısı elde edilmiştir. Çalışma boyunca 25 hastadan beşinde (% 20) kanama olmamıştır. 6 yaş ve 7-12 yaş arası hastalarda profilaksi için ortalama yıllık tüketim sırasıyla 2,208,6 (SD: 78,8) IU/kg ve 2,324,8 (SD: 83,3) IU/kg olmuştur. İki hastada başlangıçta hedef eklem olmuş ve bunlar ana çalışma sırasında iyileşmiş olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir hastada çalışma sırasında yeni hedef eklem gelişmemiştir.

#### Daha önce tedavi edilmemiş hastalar

Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için REFİXIA®'nın etkinliği ve güvenliliği açık etiketli, tek kollu, çok merkezli, kontrolsüz bir faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Daha önce tedavi edilmemiş pediatrik hastalardaki çalışmanın ana fazında, 6 yaşından küçük 50 hastanın 47'sine haftada bir kez 40 IU/kg verilmiş ve 38 hasta uzatma fazına devam etmiştir. Ana çalışma ve uzatma fazına göre ayrılmış ana etkinlik sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

**Tablo 4 Daha önce tedavi edilmemiş pediatrik hasta çalışmasında yıllık kanama oranı (ABR) - ana ve uzatma fazı**

	<b>Ana Faz</b> N=47	<b>Uzatma Fazı</b> N=38
<b>Ortalama tedavi süresi (yıl)</b>	0,75	2,23
<b>Toplam yıllık kanama oranı</b>		
Poisson-tahmin ortalaması (% 95 GA)	0,82 (0,34; 1,98)	0,58 (0,35; 0,96)
Medyan	0 (0; 1,02)	0 (0; 0,88)

Spontan, travmatik ve eklem kanaması atakları için genel medyan yıllık kanama oranı 0 olmuştur. Çalışmaların ana ve uzatma fazında, profilaksi uygulanan daha önce tedavi edilmemiş hastalar için medyan/poisson tahmini yıllık kanama oranı 0,25/0,65 (% 95 GA: 0,34; 1,25) olmuştur. Spontan ve travmatik kanamalar için poisson-tahmini yıllık kanama oranı çalışma süresi boyunca sırasıyla 0,14 (% 95 GA: 0,05; 0,43) ve 0,2 (% 95 GA: 0,05; 0,81) olmuştur (medyan yıllık kanama oranları her ikisi için de 0 olmuştur). Daha önce tedavi edilmemiş hastaların % 46,8'i herhangi bir kanama olayı yaşamamıştır. Çalışmada hiçbir pediatrik hastada hedef eklem gelişmemiştir. Daha önce tedavi edilmemiş hastalardaki kanamaların tedavisinde (çok iyi veya iyi olarak tanımlanan) genel başarı oranı % 96 (140 hastanın 135'i) olmuştur. 50 hastanın 34'ünde (% 68) gözlenen 140 tedavi edilen kanamanın 124'ü (% 89) 1 REFİXIA® enjeksiyonuyla ve 13'ü (% 9) 2 REFİXIA® enjeksiyonuyla iyileşmiştir.

### Genel hemostatik etkililik

Kanama epizotları; hafif ila orta dereceli kanamalar için 40 IU/kg, şiddetli kanamalar için 80 IU/kg REFİXİA® ile tedavi edilmiştir ve bir kanama şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Hasta veya bakım veren tarafından (evde tedavide) veya çalışma merkezindeki araştırmacı tarafından (sağlık mesleği mensubunun gözetiminde yapılan tedavide), hemostatik etkililiğin çok iyi, iyi, orta veya kötü ölçeğinde olmak üzere 4 puanlık genel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Daha önce tedavi edilen hastalarda kanama tedavilerindeki toplam başarı oranı (çok iyi veya iyi olarak tanımlanır) % 92 ( 683'de 626) olmuştur. Tedavi edilen 677 kanama 105 hastanın 84'ünde (% 80) gözlenmiştir ve 590 kanama (% 86) 1 REFİXİA® enjeksiyonuyla, 70 kanama (% 10) 2 REFİXİA® enjeksiyonuyla çözülmüştür.

Kanama epizotlarının tedavisi için gereken başarı oranı ve dozu, kanamanın lokalizasyonundan bağımsızdır. Kanama epizotlarının tedavisindeki başarı oranı da kanamanın doğasının travmatik veya spontane olmasından bağımsızdır.

### Cerrahi

Biri özel bir cerrahi çalışma olmak üzere üç çalışma, toplam 15 majör ve 26 minör cerrahi prosedürünü içermekteydi (hastalar 13 ila 56 yaşında). REFİXİA®'nın cerrahi sırasındaki hemostatik etkisi, çalışmalardaki 15 majör cerrahide % 100 başarı oranıyla teyit edilmiştir. Değerlendirilen tüm minör cerrahiler başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir.

Özel cerrahi çalışmasında, etkililik analizine daha önce tedavi edilmiş 13 yetişkin ve adölesan hastada yapılan 13 majör cerrahi prosedür dahil edilmiştir. Prosedürler arasında 9 ortopedik, 1 gastrointestinal ve 3 oral kavite operasyonu bulunmaktadır. Hastalara cerrahi gününde 1 adet 80 IU/kg preoperatif enjeksiyon ve postoperatif olarak 40 IU/kg enjeksiyon uygulanmıştır. Preoperatif 80 IU/kg REFİXİA® dozu etkilidir ve hiçbir hastada cerrahi gününde ek doz uygulanması gerekmemiştir. Postoperatif dönemde 1. günden 6. güne kadar ve 7. günden 13. güne kadar, uygulanan ek 40 IU/kg dozlarının medyan sayısı sırasıyla 2 ve 1,5'tir. Cerrahi sırasında ve cerrahiden sonra ortalama toplam REFİXİA® tüketimi 241 IU/kg'dır (aralık: 81-460 IU/kg).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

REFİXİA®'nın yarı ömrü modifiye edilmemiş faktör IX ile karşılaştırıldığında daha uzundur. REFİXİA® ile yapılan tüm farmakokinetik çalışmalar daha önce tedavi edilmiş hemofili B hastalarında gerçekleştirilmiştir (faktör IX  $\leq$  %2). Tek aşamalı pıhtılaşma tayiniyle plazma numunelerinin analizi yapılmıştır.

### Emilim:

REFİXİA®, IV formunda olduğundan emilim geçerli değildir.

### Dağılım ve eliminasyon:

Adölesan ve yetişkin hastalardaki kararlı durum farmakokinetik parametreleri Tablo 5' de gösterilmektedir.

**Tablo 5 Daha önce tedavi edilmiş adölesan ve yetişkin hastalarda REFİXİA®'nın (40 IU/kg) kararlı durum farmakokinetik parametreleri (geometrik ortalama (%CV))**

FK parametresi	13-17 yaş arası N=3	18 yaş ve üzeri N=6
Yarı ömür ( $t_{1/2}$ ) (saat)	103 (14)	115 (10)
Artan Toparlanma (AT) (IU/kg başına IU/ml)	0,018 (28)	0,019 (20)
Eğri altındaki alan (EAA) <sub>0-168h</sub> (IU*saat/ml)	91 (22)	93 (15)
Klirens (GA) (ml/saat/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Ortalama kalış süresi (OKS) (saat)	144 (15)	158 (10)
Dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Dozdan 168 saat sonra faktör IX aktivitesi (IU/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Klirens = vücut ağırlığına göre düzeltilmiş klirens; Artan toparlanma = dozdan 30 dakika sonra artan toparlanma; Dağılım hacmi = kararlı durumda vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dağılım hacmi. CV = varyasyon katsayısı.

Kararlı durum farmakokinetik seansında değerlendirilen tüm hastalardaki faktör IX aktivite düzeyleri, haftalık 40 IU/kg doz uygulamasında dozdan 168 saat sonra 0,24 IU/ml'nin üzerindedir.

REFİXİA®'nın tek doz farmakokinetik parametreleri Tablo 6'da yaşa göre listelenmektedir.

**Tablo 6 REFİXİA®'nın (40 IU/kg) daha önce tedavi edilmiş hastalarda yaşa göre tek doz farmakokinetik parametreleri (geometrik ortalama (%CV))**

FK parametresi	0-6 yaş N=12	7-12 yaş N=13	13-17 yaş N=3	18 yaş ve üzeri N=6
Yarı ömür ( $t_{1/2}$ ) (saat)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Artan Toparlanma (AT) (IU/kg başına IU/ml)	0,015 (7)	0,016 (16)	0,020 (15)	0,023 (11)
Eğri altındaki alan (EAA) <sub>inf</sub> (IU*saat/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Klirens (GA) (ml/saat/kg)	0,8 (13)	0,6 (22)	0,5 (30)	0,4 (15)
Ortalama kalış süresi (OKS) (saat)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Dozdan 168 saat sonra faktör IX aktivitesi (IU/ml)	0,08 (16)	0,11 (19)	0,15 (60)	0,17 (31)

Klirens = vücut ağırlığına göre düzeltilmiş klirens; Artan toparlanma = dozdan 30 dakika sonra artan toparlanma; Dağılım hacmi = kararlı durumda vücut ağırlığına göre düzeltilmiş dağılım hacmi. CV = varyasyon katsayısı.

Beklendiği gibi, pediyatrik ve adölesan hastalardaki vücut ağırlığına göre düzeltilmiş klirens yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksektir. Klinik çalışmalarda pediyatrik veya adölesan hastalarda doz ayarlaması gerekmemiştir.

Kararlı durumdaki ortalama çukur düzeyleri Tablo 7’de sunulmaktadır, tablo haftada bir kez 40 IU/kg dozuyla tedavi edilen tüm hastalarda kararlı durumda 8 haftada bir yapılan tüm doz öncesi ölçümlerine dayanmaktadır.

**Tablo 7 Kararlı durumda REFİXİA®’nın (40 IU/kg) ortalama çukur düzeyleri\***

	<b>0-6 yaş N=12</b>	<b>7-12 yaş N=13</b>	<b>13-17 yaş N=9</b>	<b>18-65 yaş N=20</b>
Tahmini ortalama faktör IX çukur düzeyleri IU/ml (% 95 GA)	0,15 (0,13; 0,18)	0,19 (0,16; 0,22)	0,24 (0,20; 0,28)	0,29 (0,26; 0,33)

\*Faktör IX çukur düzeyleri = faktör IX aktivitesi kararlı durumda sıradaki haftalık dozdan önce (dozdan 5 ila 10 gün sonra) ölçülmüştür.

Farmakokinetik, 6'sı normal ağırlıkta (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) ve 10'u fazla kilolu (BMI 25-29,9 mg/m<sup>2</sup>) 16 yetişkin ve adölesan hastada incelenmiştir. Normal ağırlıktaki ve fazla kilolu hastalarda farmakokinetik profili açısından fark görülmemiştir.

Daha önce tedavi edilmiş pediyatrik hastalarda yapılan çalışmada, Faktör IX'un kararlı durumdaki ortalama çukur düzeyleri, yaştan bağımsız olarak hafif hemofili aralığında (yani 0,05-0,4 IU/ml) olmuştur.

Daha önce tedavi edilmemiş pediyatrik hastalarda yapılan çalışmada, 6 yaşından küçük hastalarda kararlı durumdaki tahmini ortalama çukur düzeyi 0,15 IU/ml, yani hafif hemofili aralığında olmuştur.

Biyotransformasyon:  
Geçerli değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:  
Geçerli değildir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

REFİXİA®’nın potansiyel nörotoksitesini değerlendirmek için (insanlarda 2 ila 16 yaşa karşılık gelen) 3 ila 13 haftalık olgunlaşmamış erkek sıçanlarda haftada iki kez 120-1200 IU/kg intravenöz olarak ilaç uygulanan ve ardından 13 haftalık bir tedavisiz dönemin takip ettiği bir juvenil hayvan nörotoksitesite çalışması yapılmıştır. Dozlar haftalık 40 IU/kg klinik dozdan 6-60 kat daha yüksek olmuştur. PEG, koroid pleksus, hipofiz, sirkumventriküler organlar ve kraniyal motor nöronlarda immünohistokimyasal boyama ile tespit edilmiştir. Juvenil sıçanlara REFİXİA® dozu uygulanması, motor aktivite, duyu fonksiyon, öğrenme ve hafızanın yanı sıra büyüme, cinsel olgunlaşma ve doğurganlık dahil olmak üzere nörodavranışsal/nörokognitif testlerle ölçüldüğü şekilde herhangi bir fonksiyonel veya patolojik etkiye yol açmamıştır.

Maymunlarda gerçekleştirilen tekrarlı bir doz toksisitesi çalışmasında, dozdan 3 saat sonra vücutta hafif ve geçici titreme görülmüş ve 1 saat içinde geçmiştir. Bu vücut titremesi insanlarda önerilen dozdan (40 IU/kg) 90 kattan daha yüksek REFİXİA® dozlarında (3,750

IU/kg) görülmüştür. Titremelerin ardındaki hiçbir mekanizma belirlenememiştir. Klinik çalışmalarda titreme bildirilmemiştir.

Klinik dışı verilerde, sıçanlar ve maymunlarda yapılan geleneksel güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına göre insanlar için herhangi bir endişe ortaya çıkmamıştır.

Sıçanlar ve maymunlarda yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, beyindeki koroid plokisun epitel hücrelerinde immünohistokimyasal boyama yoluyla 40 kDa polietilen glikol (PEG) belirlenmiştir. Bu bulgu doku hasarı veya anormal klinik belirtilerle ilişkilendirilmemiştir.

Fareler ve sıçanlarda yapılan dağılım ve atılım çalışmalarında, REFİXİA®'nın 40 kDa polietilen glikol (PEG) kısmının organlara geniş ölçekli olarak dağıldığı ve organlardan elimine edildiği ve plazma yoluyla idrarda (% 42-56) ve feçeste (% 28-50) atılmaktadır. Gözlemlenen terminal yarı ömürler (15-49 gün) kullanılarak incelenen modelleme verilerine göre, 40 kDa polietilen glikol (PEG) kısmı tüm insan dokularında tedaviden sonraki 1-4,5 yıl içinde kararlı durum düzeylerine ulaşacaktır.

Hayvanlarda advers etki gözlemlenmeyen düzeyde (NOAEL) ölçülen ve öngörülen klinik PEG maruziyetinde ölçülen koroid pleksustaki PEG maruz kalma oranları, juvenil sıçan nörotoksisite çalışmasında 5 kattan erişkin sıçan 26 haftalık tekrarlı doz toksisite çalışmasındaki 6 kata kadar değişiklik göstermiştir.

Hayvanlarda REFİXİA®'nın karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için yapılan uzun süreli bir çalışma veya REFİXİA®'nın genotoksisite, fertilité, gelişim veya üreme üzerindeki etkilerini belirlemek için bir çalışma yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Toz

Sodyum klorür

Histidin

Sükroz

Polisorbat 80

Mannitol

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

#### Çözücü

Histidin

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışması olmadığı için, bu ilaç başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ve tedarik edilen histidin çözücüsü dışında başka infüzyon çözeltileriyle sulandırılmamalıdır.

### 6.3 Raf ömrü

#### Açılmadan önce

24 ay

Raf ömrü sırasında REFİXİA® 6 aydan uzun olmayan tek bir dönemde 30°C'ye kadar sıcaklıklarda saklanabilir. Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra buzdolabına geri konmamalıdır. Lütfen ürünün ambalajına oda sıcaklığında saklanmaya başladığı tarihi kaydediniz.

#### Rekonstitüsyondan sonra

Buzdolabında (2°C - 8°C) 24 saat boyunca ve oda sıcaklığında ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) 4 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, rekonstite edilmiş ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süresi ve koşulları kullanıcıların sorumluluğundadır ve normalde, rekonstitüsyon kontrollü ve doğrulanmış aseptik koşullarda yapılmadıysa, oda sıcaklığında ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) 4 saatten uzun süre veya buzdolabında (2°C - 8°C) 24 saatten uzun süre saklanması önerilmemektedir.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün oda sıcaklığında saklanması ve rekonstitüsyondan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir ambalajda:

- Toz içeren, klorobütül kauçuk tıpalı 1 cam flakon (tip 1)
- Rekonstitüsyon için 1 steril flakon adaptörü
- Geri kaçış kilitli (polipropilen), kauçuk pistonlu (bromobütül) ve stoperli bir uç kapağa (bromobütül) sahip, 4 ml histidin çözücü içeren 1 kullanıma hazır dolu enjektör
- 1 piston (polipropilen)

Ambalaj büyüklüğü 1 üründür.

### 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

REFİXİA®, enjektörde tedarik edilen çözücüyle tozun rekonstitüsyonundan sonra intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Rekonstitüsyondan sonra çözelti berrak ve renksiz ila hafif sarı bir sıvı olarak görülecektir ve görünür bir partikül içermemektedir. Uygulamadan önce rekonstite edilmiş tıbbi ürünün görünüşü, partiküler madde ve renk bozukluğu açısından incelenmelidir. Bulanık veya çökelti içeren çözeltileri kullanmayınız.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün rekonstitüsyonuyla ilgili talimatlar için kullanma talimatına bakınız.

Uygulama hızı hastanın rahatlık düzeyine göre, maksimum 4 ml/dk. hızına kadar belirlenmelidir.

Ayrıca, bir infüzyon seti (tüp ve kelebek iğne), steril alkollü mendil, gazlı bez ve plaster gerekecektir. Bu cihazlar REFİXİA® ambalajına dahil değildir.

Daima aseptik teknik kullanınız.

### İmha

Enjeksiyondan sonra, enjektörü infüzyon setiyle ve flakon adaptörlü flakonla birlikte güvenli şekilde imha ediniz.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.  
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7  
34335 Etiler - İstanbul Türkiye  
Tel: 0 212 385 40 40  
Faks: 0 212 282 21 20

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/102

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**