

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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® 2000 IU Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir flakon nominal olarak 2000 IU nonakog beta pegol* içermektedir.

1 ml REFİXİA sulandırıldıktan sonra yaklaşık 500 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 152 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 aktiveştikten 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

Ozmolalite: 272 mOsmol/kg.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Daha önce tedavi almış hemofili B (konjenital faktör IX eksikliği) hastalarında kanama tedavisinde ve profilaksisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde yapılmalıdır.

Daha önce tedavi görmemiş hastalar

REFIXIA'nın daha önce tedavi görmemiş hastalardaki güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

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 dip 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, REFIXIA 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. REFIXIA 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 (WHO) 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 dip 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

İkame 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 ulaşılan kadar doz uygulama sıklığı ilk haftadan sonra haftada bir uzatılabilir. |

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

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 titrelili 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 fenomen veya DİK riski taşıyan hastalara uygulandığında trombotik ve konsumptif koagülopatinin erken belirtileri için uygun biyolojik testle birlikte klinik izlem başlatılmalıdır. Bu durumların tümünde, REFİXİA tedavisinin yararlarının bu komplikasyonların riskine karşı ne kadar ağır bastığı değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler olay

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

Kateter ilişkili komplikasyonlar

Santral venöz erişim cihazı (CVAD) gerekiyorsa, lokal enfeksiyon, bakteremi ve kateter bölgesinde tromboz dahil olmak üzere CVAD 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”.

Kullanım kaydı

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

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 açık şekilde endikeyse 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.

REFİXIA 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

REFİXIA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

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. REFİXIA 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) göreler.

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 ciddiye sırasına göre bildirilmektedir.

Her sıklık grubuna advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasıyla sunulmaktadır.

Tamamlanan klinik çalışmalarda, daha önce tedavi edilmiş orta şiddetli veya ağır hemofili B'si olan toplam 115 erkek hasta, toplam 170 hasta yılı boyunca REFİXİA'ya maruz kalmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaksi, inhibitör

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Prürit*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları**

Yaygın olmayan: Ateş basması

* Prürite prürit ve kulak prüriti terimleri dahildir.

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

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan devam eden bir çalışmada, REFİXİA tedavisinden sonra faktör IX inhibitör gelişimiyle yakın bir zamansal ilişki içinde anafilaksi gerçekleşmiştir. Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda inhibitör insidansı ile ilgili bilgi vermek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

REFİXİA'nın güvenlilik profilinde daha önce tedavi almış çocuk, adölesan ve yetişkin hastalar arasında fark belirlenmemiştir.

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: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü IX

ATC kodu: B02BD04

Etki mekanizması

REFİXİA, proteine konjuge 40 kDa polietilen glikol (PEG) içeren saflaştırılmış rekombinant insan faktörü IX'tir (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

Tamamlanan klinik çalışma programına, bir Faz 1 çalışması ve dört çok merkezli, kontrolsüz Faz 3 çalışması dahildir. Klinik çalışma programına dahil edilen daha önce tedavi almış hemofili B (faktör IX aktivitesi \leq %2)'si olan erkek hastaların toplam sayısı 115'tir; 72 yetişkin hasta (18 yaş ve üzeri) 18 adölesan (13 ila 17 yaş arası) ve 25 çocuk (0 ila 12 yaş arası). On hasta yalnızca tek doz FK çalışmasına katılmıştır. Klinik çalışma programındaki toplam maruziyet, REFİXİA ile 8801 maruziyet günüdür ve 115 hastanın 40'u (%35) iki yıldan uzun süre tedavi almıştır. Bu hastalar arasından 21 çocuk, devam eden pediyatrik çalışmanın uzatma fazında en az iki tedavi yılı boyunca tedaviye devam etmiştir.

Profilaksi

Tüm yaş gruplarında elli dört hasta haftalık 40 IU/kg profilaktik dozuyla tedavi edilmiştir ve bu hastaların 23'ünde (%43) kanama epizodu olmamıştır. Bu hastaların medyan yıllık kanama oranları Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3 Haftada bir 40 IU/kg profilaktik dozuyla tedavi edilen hastalar (0-65 yaş) için yıllık kanama oranları (medyan (IQR))

| | Daha önce tedavi almış hastalar (Faktör IX <2%) | | | | |
|------------------------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 0-6 yaş n=12 | 7-12 yaş n=13 | 13-17 yaş n=9 | 18-65 yaş n=20 | 0-65 yaş n=54 |
| Spontan kanamaların yıllık oranı | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 0,68) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 1,51) | 0,00 (0,00; 0,80) |
| Travmatik kanamaların yıllık oranı | 0,00 (0,00; 1,48) | 0,00 (0,00; 1,93) | 1,93 (0,00; 3,87) | 0,00 (0,00; 1,01) | 0,00 (0,00; 1,96) |
| Eklem kanamalarının yıllık oranı | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,68 (0,00; 1,63) | 0,97 (0,00; 2,17) | 0,51 (0,00; 2,04) | 0,00 (0,00; 1,97) |
| Kanamaların toplam yıllık oranı | 0,00 (0,00; 1,78) | 2,00 (0,68; 2,89) | 1,93 (0,00; 4,01) | 1,03 (0,00; 4,01) | 1,03 (0,00; 2,89) |

Adolesanlar ve yetişkinlerle yapılan bir pivot çalışmada, nonakog beta pegol 40 IU/kg ile haftada bir kez profilaksi dönemi sırasında spontan kanama yaşayan tüm hastalar, aynı zamanda hemofili B hastalıklarının sonucu olarak çalışmanın başlangıcında (başlangıç) bir veya daha fazla eklemde önceden var olan eklem bozuklukları sergilemiştir.

Tedavi edilen 29 yetişkin ve adölesan hastada, 20 hedef eklem sahip 13 hasta bir yıl boyunca haftada bir kez 40 IU/kg profilaktik dozuyla tedavi edilmiştir. Bu 20 eklem 18'i (%90) çalışmanın sonunda artık hedef eklem olarak değerlendirilmemektedir.

Pivotal çalışma

Pivotal çalışmaya, daha önce tedavi edilen 74 adölesan (13-17 yaşında) ve yetişkin (18-65 yaşında) hasta dahil olmuştur. Çalışmada, yaklaşık 28 hafta boyunca talep üzerine tedavi uygulanan açık etiket kolu ve yaklaşık 52 hafta boyunca haftada bir kez 10 IU/kg veya 40 IU/kg uygulanan tek doz, kör, randomize iki profilaksi kolu dahil edilmiştir. 10 IU/kg ve 40 IU/kg tedavileri karşılaştırıldığında, 40 IU/kg hastaları için yıllık kanama oranının 10 IU/kg kolundaki hastaların kanama oranından (%95 CI: %5, %73) %49 daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,05).

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

Pediyatrik çalışmadaki tedavi dönemi 52 haftadır. Çalışmalara daha önce tedavi almış ve haftada bir kez 40 IU/kg profilaktik dozu alan 25 pediyatrik hasta (0 ila 12 yaş arası) dahil edilmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda REFİXİA çalışmasının tamamlanması koşulunu ertelemiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

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 tesisindeki 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. Kanama tedavilerindeki toplam başarı oranı (çok iyi veya iyi olarak tanımlanır) %93'tir (591'de 551). Tedavi edilen 597 kanama 105 hastanın 79'unda (%75) gözlenmiştir ve 521 kanama (%87) 1 enjeksiyonla çözülmüş, 60 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

Bir çalışma özel bir cerrahi çalışma olan 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 ameliyat 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 2,0 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 ≤ 2). Tek aşamalı pıhtılaşma tayiniyle plazma numunelerinin analizi yapılmıştır.

Emilim:

REFIXIA, IV formunda olduğundan emilim geçerli değildir.

Dağılım ve eliminasyon:

Adölesan ve yetişkin hastalardaki kararlı durum farmakokinetik parametreleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4 Adölesan ve yetişkin hastalarda REXIXIA'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) |
| Artımsal Toparlanma (IR) (IU/kg başına IU/ml) | 0,018 (28) | 0,019 (20) |
| Eğri altındaki alan (AUC) _{0-168h} (IU*saat/ml) | 91 (22) | 93 (15) |
| Klirens (CL) (ml/saat/kg) | 0,4 (17) | 0,4 (11) |
| Ortalama rezidans süresi (MRT) (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; Artımsal toparlanma = dozdan 30 dakika sonra artımsal 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.

REFIXIA'nın tek doz farmakokinetik parametreleri Tablo 5'te yaşa göre listelenmektedir.

Tablo 5 REXIXIA'nın (40 IU/kg) 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) |
| Artımsal Toparlanma (IR) (IU/kg başına IU/ml) | 0,015 (7) | 0,016 (16) | 0,020 (15) | 0,023 (11) |
| Eğri altındaki alan (AUC) _{inf} (IU*saat/ml) | 46 (14) | 56 (19) | 80 (35) | 91 (16) |
| Klirens (CL) (ml/saat/kg) | 0,8 (13) | 0,6 (22) | 0,5 (30) | 0,4 (15) |
| Ortalama rezidans süresi (MRT) (saat) | 95 (15) | 105 (24) | 124 (24) | 116 (22) |
| Dağılım hacmi (V_{ss}) | 72 (15) | 68 (22) | 59 (8) | 47 (16) |

| | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| (ml/kg) | | | | |
| 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; Artımsal toparlanma = dozdan 30 dakika sonra artımsal 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 dip düzeyleri Tablo 6'da 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 6 Kararlı durumda REFİXİA'nın (40 IU/kg) ortalama dip düzeyleri***

| | 0-6 yaş N=12 | 7-12 yaş N=13 | 13-17 yaş N=9 | 18-65 yaş N=20 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Tahmini ortalama faktör IX dip düzeyleri IU/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) |

*Faktör IX dip 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/m²) ve 10'u fazla kilolu (BMI 25-29,9 mg/m²) 16 yetişkin ve adölesan hastada incelenmiştir. Normal ağırlıktaki ve fazla kilolu hastalarda farmakokinetik profili açısından fark görülmemiştir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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 ploksisun 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 (%44-56) 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 1-2 yıl içinde kararlı durum düzeylerine ulaşacaktır.

Hayvanlarda REFİXİA'nın karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için yapılan uzun süreli bir çalışma veya REFİXİA'nın genotoksisite, fertilitite, 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 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 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

2023/104

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ