

## 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

RIXUBIS 2000 IU/5 mL IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir flakon, nominal olarak 2000 IU nonakog gamma (rekombinant insan koagülasyon faktörü IX [rDNA]) içerir; 5 mL'lik çözücü ile sulandırıldıktan sonra 400 IU/mL'lik bir konsantrasyona karşılık gelmektedir.

Potens (IU), Avrupa Farmakopesi tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanılarak belirlenmektedir. RIXUBIS'in spesifik aktivitesi yaklaşık olarak 200-390 IU/mg proteindir.

Nonakog gamma (rekombinant koagülasyon faktörü IX), 415 amino asit içeren tek zincirli, saflaştırılmış bir glikoproteindir. Rekombinant DNA teknolojisi yoluyla bir Çin hamsteri over (CHO) hücre serisinde üretilmektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Bir flakon 19 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon ve çözücü.

Toz, beyaz/beyaza yakın renktedir. Çözücü berrak ve renksizdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Hemofili B (konjenital faktör IX eksikliği) hastalarında kanamanın tedavisi ve profilaksisinde endikedir.

RIXUBIS, tüm yaş gruplarındaki hastalarda endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisi alanında deneyimli bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

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

Tedavinin izlenmesi

Tedavi esnasında uygulanacak dozun ve tekrarlanan enjeksiyonların sıklığının belirlenmesi için uygun plazma faktör IX seviyelerinin tayin edilmesi önerilmektedir. Farklı hastaların faktör IX'a verdikleri yanıt yarılanma ömrü ve recovery değerlerinin (düzeltme) farklı olması nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Vücut ağırlığı düşük veya yüksek olan hastalarda, belirlenen dozda düzenlemeler yapılması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi müdahalelerde, plazma faktör IX aktivite tayini ile yerine koyma tedavisinin tam takibi gerekmektedir.

İstenen plazma faktör IX seviyesinin elde edildiğinden emin olmak için, uygun bir faktör IX aktivite tayini kullanılarak değerlerin dikkatle izlenmesi tavsiye edilmektedir ve gerekli görülmesi halinde, dozda ve tekrarlanan infüzyonların sıklığında uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Faktör IX aktivitesini belirlemek için aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) dayanan tek aşamalı pıhtılaşma tayininde plazma faktör IX aktivitesi sonuçları kullanılan aPTT reaktifinin tipinden ve tayinde kullanılan referans standarttan anlamlı ölçüde etkilenebilmektedir. Bu durum, tayin yapan laboratuvarın ve/veya tayinde kullanılan reaktifin değiştirilmesi durumunda özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Pozoloji:**

Replasman tedavisinin dozu ve süresi, faktör IX eksikliğinin ciddiyetine, kanama yerine, büyüklüğüne, hastanın klinik durumuna, yaşına ve faktör IX'un recovery değeri ve yarılanma ömrü gibi farmakokinetik parametrelerine bağlıdır.

Uygulanan faktör IX dozu, faktör IX ürünleri için geçerli Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standardına uygun olarak Uluslararası Ünite (IU) şeklinde ifade edilir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi, yüzde olarak (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Ünite (plazmadaki faktör IX'a ilişkin Uluslararası Standarda göre) olarak ifade edilir.

Bir Uluslararası Ünite (IU) faktör IX aktivitesi, bir mL normal insan plazmasındaki faktör IX miktarına eşdeğerdir.

*Yetişkin popülasyonu*

#### Kanadıkça tedavi

Gerekli faktör IX dozu için yapılan hesaplama, 1 kg vücut ağırlığı başına 1 Uluslararası Ünite (IU) faktör IX'un plazma faktör IX aktivitesini 0,9 IU/dL (aralık: 0,5 – 1,4 IU/dL) ya da 12 yaş ve üzerindeki hastalarda normal aktivitenin %0,9'u oranında arttırdığı yönündeki ampirik bulguya dayanır (daha ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 5.2).

Gereken doz aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir: 12 yaş ve üzerindeki hastalar

$$\text{Gerekli doz} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen faktör IX artışı (\%)} \text{ veya } \text{IU/dL}}{\text{gözlenen düzelmenin resiprokalı/ gözlenen düzelmenin karşılığı (dL/kg)}}$$

IU/kg başına 0,9 IU/dL recovery değeri elde etmek için, doz aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanır:

$$\text{Gerekli doz} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen faktör IX artışı (\%)} \text{ veya } \times 1,1 \text{ dL/kg}}{\text{(IU/dL)}}$$

Uygulanacak doz ve uygulama sıklığı, her hastanın kliniğine göre bireysel olarak belirlenmelidir.

Aşağıdaki hemorajik olayların varlığı durumunda, faktör IX aktivitesi, ilgili dönemde belirtilen plazma aktivite düzeyinin (normalin %'si veya IU/dl olarak) altına düşmemelidir. Kanama epizodları ve cerrahi girişimlerde uygulanacak dozun belirlenmesi için aşağıdaki tablo kullanılabilir:

| <b>Kanamamanın derecesi / Cerrahi prosedür tipi</b>                         | <b>Gereken faktör IX düzeyi (%) veya (IU/dL)</b> | <b>Doz sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)</b>   |
|---|--|---|
| <b>Kanama</b><br>Erken dönem hemartroz, kas içi kanama veya ağız içi kanama | 20 – 40  | Uygulama her 24 saatte bir tekrarlanır. Ağrı ile kendini gösteren kanama epizodu düzelinceye kadar veya iyileşme görülünceye kadar en az 1 gün.   |
| Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama veya hematoma                         | 30 – 60  | Ağrı ve akut hareket kısıtlılığı düzelinceye kadar 3-4 gün veya daha uzun süreyle her 24 saatte bir tekrarlanan infüzyon.   |
| Hayatı tehdit eden kanamalar  | 60 – 100   | Tehlike geçinceye kadar her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanan infüzyon.   |
| <b>Cerrahi</b><br>Minör: diş çekimi dahil                                   | 30 – 60  | İyileşme görülünceye kadar en az 1 gün, her 24 saatte bir.  |
| <b>Majör cerrahi</b>  | 80 – 100<br>(pre- ve postoperatif)               | Yeterli yara iyileşmesi görülünceye kadar her 8-24 saatte bir tekrarlanan infüzyon, daha sonra faktör IX aktivitesini % 30 ile % 60 (IU/dl) seviyesinde korumak için en az 7 gün süreyle tedavi devamı. |

Majör cerrahi veya hayatı tehdit eden kanama durumlarında replasman tedavisinin dikkatle izlenmesi özellikle önemlidir.

### Profilaksi

Ağır hemofili B hastalarında kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için, 12 yaş ve üzerindeki hastalarda olağan dozlar, 3-4 gün arayla vücut ağırlığı başına 40 - 60 IU faktör IX'dur. Bazı durumlarda, hastanın farmakokinetik özelliklerine, yaşına, kanama fenotipine ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak doz aralığının azaltılması ya da uygulanan dozun artırılması gerekebilir.

**Uygulama şekli:**

İntravenöz kullanım.

Ürünün hastanın kendisi ya da sağlık personeli olmayan bir kişi tarafından uygulanması için uygun eğitimin alınması gerekmektedir. Uygulama hızı dakikada 10 mL'yi geçmeyecek şekilde hastanın rahat edeceği bir hızda olmalıdır.

Sulandırmadan sonra elde edilen çözelti berrak ve renksizdir, yabancı partiküller içermez ve pH değeri 6,8 ile 7,2 arasındadır. Osmolalitesi 240 m osmol/kg'dan daha yüksektir.

Uygulama öncesi tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6. Bu ürünle yalnızca plastik luer-lock enjektörler kullanılmalıdır.

**Devamlı infüzyon**

RIXUBIS'i sürekli infüzyon şeklinde uygulamayız.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Yeterli veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pozoloji, yetişkinlerde ve 12-17 yaş arasındaki pediatrik popülasyonda aynıdır.

***12 yaşından küçük pediatrik hastalar için;*****Kanadıkça tedavi:**

Gereken faktör IX dozu için yapılan hesaplama, 1 kg vücut ağırlığı başına 1 Uluslararası Ünite (IU) faktör IX'un plazma faktör IX aktivitesini 0,7 IU/dL (aralık: 0,31 - 1,0 IU/dL) ya da 12 yaşından küçük hastalarda normal aktivitenin %0,7'si oranında arttırdığı yönündeki ampirik bulguya dayanır (daha ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 5.2).

Gerekli doz aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

12 yaşından küçük hastalar:

$$\text{Gerekli doz} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{gözlenen düzelmenin karşılığı (dL/kg)}} \times \frac{\text{istenen faktör IX artışı (\%)} \text{ veya (IU/dL)}}{\text{gözlenen düzelmenin resiprokali/}} \times \text{gözlenen düzelmenin karşılığı (dL/kg)}$$

IU/kg başına 0,7 IU/dL recovery değeri elde etmek için, doz aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanır:

$$\text{Gerekli doz} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{istenen faktör IX artışı (\%)} \text{ veya (IU/dL)}} \times 1,4 \text{ dL/kg}$$

Kanama epizodları ve cerrahi girişimlerde uygulanacak dozun belirlenmesi için erişkin hastalar için sunulan doz önerileri tablosu (yukarıdaki bölüme bakınız) kullanılabilir.

**Profilaksi:**

12 yaşından küçük pediatrik hastalar için önerilen doz aralığı, 3-4 gün arayla 40 – 80 IU/kg faktör IX'dur. Bazı durumlarda, hastanın farmakokinetik özelliklerine, yaşına, kanama fenotipine ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak doz sıklığının azaltılması ya da uygulanan dozun artırılması gerekebilir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

RIXUBIS ile yapılan klinik çalışmalara 65 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmemiştir. Yaşlı bireylerin tedaviye genç hastalardan farklı yanıt verip vermediği bilinmemektedir. Tüm hastalarda olduğu gibi, yaşlı hastalar için de doz seçimi hastaya özel yapılmalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

RIXUBIS, ürünün etkin maddesine, Bölüm 6.1'de sıralanmış yardımcı maddelere ya da fare veya hamster proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

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

#### Aşırı Duyarlılık

RIXUBIS ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ürün eser miktarda hamster proteinleri içermektedir. Hastalara ya da bakıcılarına, aşırı duyarlılık semptomları ortaya çıkması durumunda tıbbi ürün kullanımını derhal durdurmaları ve doktorlarıyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma, hırıltılı solunum, hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri ve anafilaksi konusunda bilgilendirilmelidir.

Risk, özellikle yüksek riskli gen mutasyonları taşıyan hastalar olmak üzere, daha önce tedavi almamış hastalarda (PUP), faktör IX konsantreleri için ilk maruziyetin erken fazlarında en yüksek düzeydedir. Literatürde, özellikle yüksek riskli gen mutasyonu taşıyan hastalarda faktör IX inhibitörü ile alerjik reaksiyonların ortaya çıkması arasında bir ilişki olduğunu gösteren bildirimler mevcuttur. Bu nedenle, alerjik reaksiyonların ortaya çıktığı hastalar inhibitör varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Anafilaktik şok durumunda şok tedavisine yönelik mevcut standart medikal tedaviler uygulanmalıdır.

#### İnhibitör Gelişimi

Hastalar, insan koagülasyon faktörü IX (rDNA) ürünlerinin kullanıldığı tekrarlanan tedavilerden sonra, nötralize edici antikorların (inhibitörlerin) gelişimi açısından takip edilmelidir. Bu inhibitörlerin titresi uygun biyolojik tayin yöntemi kullanılarak Bethesda Ünitesi (BU) cinsinden ölçümlenmektedir.

Literatürde, faktör IX inhibitörü ile alerjik reaksiyonların ortaya çıkması arasında bir ilişki olduğunu gösteren bildirimler mevcuttur. Bu nedenle, alerjik reaksiyonların ortaya çıktığı hastalar inhibitör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü saptanan hastalarda, daha sonraki faktör IX uygulamalarıyla anafilaksi riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Faktör IX konsantreleri ile alerjik reaksiyon riskinden dolayı faktör IX'un ilk uygulamaları,

tedaviyi yürüten hekimin takdirine göre, alerjik reaksiyonlar için uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği yerlerde ve tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

#### Nefrotik sendrom

Faktör IX inhibitörü olan hemofili B hastalarında, immün tolerans indüksiyonu girişimini takiben nefrotik sendrom bildirilmiştir.

#### Tromboembolizm

Karaciğer hastalığı olanlarda, post-operatif dönemdeki hastalara, yenidoğanda veya trombotik fenomen ya da DIC riski altındaki hastalara bu ürün uygulandığında, potansiyel trombotik komplikasyon riskinden dolayı, trombotik ve tüketim koagülopatisinin erken bulguları için uygun biyolojik testi içeren klinik gözetim başlatılmalıdır. Bu durumların her birinde, RIXUBIS tedavisinin sağladığı yarar, söz konusu komplikasyonların riski ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

#### Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda, FIX replasman tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

#### Kateterle ilişkili komplikasyonlar

Uygulama için Santral Venöz Kateter (SVK) kullanımının gerekli olduğu durumlarda, lokal enfeksiyonlar, bakteremi ve kateter bölgesinde trombozu içeren SVK ile ilişkili komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkin hem de çocuklar hastalar için geçerlidir.

#### Yardımcı maddelerle ilgili değerlendirmeler

Sulandırma sonrasında flakon başına 0,83 mmol sodyum (19 mg) içermektedir. RIXUBIS'in pozolojisine ve vücut ağırlığına bağlı olarak hastalar birden fazla flakon alabilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan 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) ürünleri ile diğer tıbbi ürünler arasında 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'dir.

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

Yeterli veri yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

Faktör IX'un hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktardadır. Faktör IX ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle faktör IX hamilelikte ve emzirme döneminde, yalnızca gerçekten gerekiyor ise kullanılmalıdır.

RIXUBIS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Nonakog alfanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle faktör IX emzirme döneminde, yalnızca gerçekten gerekiyor ise kullanılmalıdır.

RIXUBIS gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

RIXUBIS'in fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

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

RIXUBIS'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

##### **Güvenlilik profilinin özeti**

Seyrek olarak aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon yerinde yanma ve batma, üşüme, yüz ve boyunda kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum dahil) gözlenmiştir ve bu vakaların bazıları şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerlemiştir. Bu reaksiyonların şiddetli anafilaksiyle seyrettiği bazı hastalarda faktör IX inhibitörlerinin gelişimi ile yakın zamansal ilişki ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Alerjik reaksiyon öyküsü olan ve faktör IX inhibitörü olan hemofili B hastalarında, immün tolerans tedavisi girişimini takiben nefrotik sendrom bildirilmiştir.

Çok seyrek olarak hamster proteinine karşı antikor gelişimi ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir.

Hemofili B hastalarında, faktör IX'e karşı nötralizan antikorlar (inhibitörler) gelişebilir. Bu tür inhibitörlerin oluşması durumu klinik yanıtın yetersiz olmasıyla anlaşılmaktadır. Böyle durumlarda uzmanlaşmış bir hemofili merkezine başvurulması önerilmektedir.

Faktör IX ürünlerinin uygulanmasını takiben potansiyel tromboembolik epizod riski söz konusudur ve bu risk düşük saflıktaki preparatlar için daha yüksektir. Düşük saflıktaki faktör IX ürünlerinin kullanımı, miyokard infarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner embolizm olaylarıyla bağlantılı bulunmuştur. Sağlık düzeyi yüksek faktör IX kullanımı seyrek olarak bu tür advers reaksiyonlarla bağlantılıdır.

### Advers reaksiyonların listelenmesi

RIXUBIS ile yapılan klinik çalışmalara, en az bir kez RIXUBIS'e maruz kalmış olan 99 hasta dahil edilmiştir ve toplam 5 advers reaksiyon bildirilmiştir. Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflamasına (SOC ve Tercih Edilen Dönem Seviyesi) uygun olarak hazırlanmıştır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: 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 tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmaktadır.

### **Klinik araştırmalara ve spontan bildirimlere dayanan Advers İlaç Reaksiyonları**

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık<sup>a)</sup>

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Disguzi (tat alma bozukluğu)

#### **Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları**

Yaygın: Ekstremitede ağrı

*a) Bu ADR aşağıda yer alan bölümde açıklanmıştır.*

### Seçilen advers reaksiyonları tanımı

#### Aşırı Duyarlılık

Alerjik tip reaksiyonlar dispne, pruritus, yaygın ürtiker ve döküntü ile kendini göstermiştir.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir. Bununla birlikte, klinik çalışmalara yalnızca daha önce tedavi almış hastalar kaydedildiğinden, daha önce tedavi almamış hastalara ilişkin veri mevcut değildir; dolayısıyla, risk altındaki bu popülasyonda inhibitör gelişimine ilişkin immünojenisite araştırması



yapılmamıştır.

### **Süpheli 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**

RIXUBIS'in tavsiye edilen düzeyin üzerindeki dozlarda gösterdiği etkiler tanımlanmamıştır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü IX.

**ATC kodu:** B02BD04.

#### **Etki Mekanizması**

RIXUBIS, rekombinant koagülasyon faktörü IX (nonakog gamma) içermektedir. Faktör IX, molekül kütlesi yaklaşık 68.000 Daltonluk olan tek zincirli bir glikoproteindir. K vitaminine bağımlı bir koagülasyon faktörüdür ve karaciğerde sentezlenmektedir. Faktör IX, intrinsek koagülasyon yolağında faktör XIa, ekstrinsek yolda ise faktör VII/doku faktörü kompleksi tarafından aktive edilir. Aktive olmuş faktör IX, aktive olmuş faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eder. Aktive olan faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Daha sonra trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür ve bir pıhtı oluşur.

#### **Farmakodinamik Etkileri**

Hemofili B, faktör IX düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan cinsiyete bağlı herediter bir koagülasyon bozukluğudur ve spontan olarak veya kaza ya da cerrahi travma sonucunda eklem, kaslar veya iç organlarda şiddetli kanamalarla sonuçlanmaktadır. Replasman tedavisi ile plazma faktör IX düzeyleri artmakta ve faktör eksikliği geçici olarak düzeltilerek kanama eğilimlerinin engellenmesi sağlanmaktadır.

#### **Klinik etkililik ve güvenlilik:**

**Daha önce tedavi almış olan 12 yaş ve üzerindeki hastalarda profilaksi ve kanama kontrolü:** RIXUBIS'in etkililiği, daha önce tedavi almış olan (PTP) 12- 59 yaşları arasındaki toplam 73 erkek hastanın dahil edildiği ve hastalara profilaksi ve/veya kanama dönemleri/ kanama atakları için RIXUBIS uygulanan kombine bir faz 1/3 çalışmanın açık etiketli, kontrollü olmayan bölümünde değerlendirilmiştir. Çalışmaya ağır (faktör IX düzeyi <% 1) veya orta (faktör IX düzeyi ≤%2) hemofili B hastaları dahil edilmiştir. Tüm gönüllüler şiddetli (faktör IX düzeyi <% 1) veya orta dereceli (faktör IX düzeyi ≤%2) hemofili B hastalarından oluşmuştur. Elli dokuz PTP, profilaksi için RIXUBIS kullanmıştır. Minimum 3 ay boyunca RIXUBIS kullanan bu PTP'lerin 56'sı profilaksi için yapılan etkililik değerlendirmesine dahil

edilmiştir. Buna ek olarak 14 PTP, yalnızca kanama epizodlarının tedavisi için RIXUBIS kullanmıştır. Çalışmaya alınmadan önceki 12 ay içerisinde tedavi gerektiren en az 12 kanama epizodu geçirmiş hastalar kanadıkça tedavi grubuna dahil edilmiştir. Gerekli görüldüğünde tedavi kohortundaki gönüllülerde, kayıttan önceki 12 ay içinde tedavi gerektiren en az 12 belgelenmiş kanama epizodu ortaya çıkmış olması koşulu aranmıştır. İhtiyaç durumunda tedavi alan grupta ortalama tedavi süresi  $3,5 \pm 1,00$  ay (medyan 3,4 ay, aralık: 1,2-5,1 ay) olmuş, ortalama toplam yıllık kanama oranı (ABR)  $33,9 \pm 17,37$  ve medyan oran 27,0 (aralık: 12,9 - 73,1) olarak saptanmıştır.

RIXUBIS profilaksisi sırasındaki ortalama ABR, tüm kanamalar için 2,0, spontan kanamalar için 0,0 ve eklem kanamaları için 0,0 olmuştur. Yirmi dört hastada (%42,9) sıfır kanama ortaya çıkmıştır.

Toplam 249 kanama epizodu RIXUBIS ile tedavi edilmiş ve bu kanamaların 197'sini eklem kanamaları, 52'sini de eklem dışı kanamalar (yumuşak doku, kas, vücut boşluğu, intrakraniyal ve diğer) oluşturmuştur. Toplam 249 kanama epizodundan 163'ünün orta dereceli, 71'inin minör ve 15'inin majör kanama olduğu saptanmıştır. Tedavi, kanamanın şiddetine, nedenine ve bölgesine göre bireyselleştirilmiştir. İki yüz kırk dokuz kanama epizodunun çoğu (211; %84,7) 1-2 infüzyonla tedavi edilmiştir. Kanamanın durdurulmasındaki hemostatik etkinlik, tedavi edilen tüm kanama epizodlarının %96'sında mükemmel veya iyi olarak değerlendirilmiştir.

#### 12 yaşından küçük PTP'lerde profilaksi ve kanama kontrolü:

RIXUBIS'in etkililiği, yaşları 1,8 ile 11,8 (yıl; medyan yaş 7,10) arasında değişen ve 11'i < 6 yaşında olan toplam 23 erkek PTP'nin dahil edildiği ve hastalara profilaksi ve kanama epizodlarının kontrolü için RIXUBIS uygulanan bir kombine faz 2/3 çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya ağır (faktör IX düzeyi <% 1) veya orta (faktör IX düzeyi <%2) hemofili B hastaları dahil edilmiştir. Yirmi üç gönüllünün tümü minimum 3 ay süreyle RIXUBIS profilaksisi almış ve profilaksi için yapılan etkililik değerlendirmesine dahil edilmiştir.

Medyan ABR, tüm kanamalar için 2,0, spontan kanamalar için 0,0 ve eklem kanamaları için 0,0 olarak belirlenmiştir.

Dokuz hastada (%39,1) sıfır kanama ortaya çıkmıştır.

Toplam 26 kanama epizodu RIXUBIS ile tedavi edilmiş ve bunların 23'ünü travmatik, 2'sini spontan ve 1'ini nedeni bilinmeyen kanamalar oluşturmuştur. On dokuz kanamanın eklem dışı (yumuşak doku, kas, vücut boşluğu, intrakraniyal ve diğer) ve 7 kanamanın eklem kanaması olduğu ve bunlardan 1'inin hedef eklemde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Yirmi altı kanama epizodundan 15'inin minör, 9'unun orta dereceli ve 2'sinin majör olduğu kaydedilmiştir. Tedavi, kanamanın şiddetine, nedenine ve bölgesine göre bireyselleştirilmiştir. Hastaların çoğu (23; %88,5) 1-2 infüzyonla tedavi edilmiştir. Kanamanın durdurulmasındaki hemostatik etkinlik, tedavi edilen tüm kanama epizodlarının %96,2'sinde mükemmel veya iyi olarak değerlendirilmiştir.

#### Perioperatif yönetim:

Perioperatif koşullarındaki güvenilirlik ve etkililik, ağır ve orta Hemofili B hastası RIXUBIS

kullanan erkek PTP'lerin dahil edildiği prospektif, açık etiketli, kontrollü olmayan, çok merkezli bir faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Per-protokol etkililik analizi, majör veya minör cerrahi girişim, dental veya diğer invazif cerrahi prosedürlerin uygulandığı 17 - 57 yaşları arasındaki 27 hastaya uygulanan 37 cerrahi girişimi içermektedir. On üç ortopedik ve 3 dental cerrahi girişim de dahil olmak üzere, 20 prosedür majör girişimleri içermiştir. On dış çekimini de içeren 17 prosedürün minör olduğu kabul edilmiştir. Majör cerrahi girişim uygulanan hastalarda farmakokinetik (PK) değerlendirme yapılması gerekli görülmüştür. Tüm hastalarda uygulanan doz, belirlenen en son bireysel recovery değerlerine dayanarak saptanmıştır. RIXUBIS için önerilen başlangıç yükleme dozu, cerrahi sırasında faktör IX aktivitesinin majör cerrahi girişimler için %80-100 ve minör cerrahi girişimler için %30-60 düzeyinde sürdürülmesini sağlayacak şekilde belirlenmiştir. RIXUBIS bolus infüzyon yoluyla uygulanmıştır.

Hemostaz, çalışma süresi boyunca korunmuştur.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Daha önce tedavi almış 12 yaş ve üzerindeki hastalar:

Kombine faz 1/3 pivotal çalışma kapsamında, kanaması olmayan erkek gönüllülerde ( $\geq 15$  yaş) RIXUBIS ve bir karşılaştırma ajanının değerlendirildiği randomize, kör, kontrollü, çapraz geçişli bir farmakokinetik çalışması yapılmıştır. Hastalara tek bir intravenöz infüzyon yoluyla iki üründen biri uygulanmıştır. Per protokol analiz setinde ( $n = 25$ ) ortalama ( $\pm$  SD) ve medyan RIXUBIS dozu sırasıyla  $74,69 \pm 2,37$  ve  $74,25$  IU/kg ve aralık  $71,27 - 79,38$  IU/kg olarak belirlenmiştir. Farmakokinetik parametreler, her bir infüzyondan en fazla 72 saat sonra alınan kan örneklerinde yapılan faktör IX aktivitesi ölçümlerinden hesaplanmıştır.

İlk çapraz geçişli PK çalışmasına katılan ve  $26 \pm 1$  hafta (ortalama  $\pm$  SD) süreyle RIXUBIS ile profilaksi uygulanarak en az 30 günlük bir RIXUBIS maruziyet süresi (ED) elde edilen erkek gönüllülerin dahil edildiği açık etiketli, kontrollü olmayan bir çalışmada farmakokinetik değerlendirme RIXUBIS için tekrarlanmıştır. Tekrarlanan farmakokinetik çalışmasında RIXUBIS, sınırları  $64,48 - 79,18$  IU/kg olan bir doz aralığında kullanılmıştır ( $n = 23$ ).

Değerlendirilebilir hastalar için farmakokinetik parametreler (per-protokol analiz) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

| Değer   | RIXUBIS<br>Başlangıçtaki çapraz geçişli<br>çalışma (N=25) | RIXUBIS<br>Tekrar Değerlendirme<br>(N=23)              |
|---|---|--|
| AUC <sub>0-72 saat</sub> (IU.saatt/dL) <sup>a</sup><br>Ortalama $\pm$ SD<br>Medyan (aralık)                 | $1067,81 \pm 238,42$<br><br>$1108,35$ (696,07-1571,16)    | $1156,15 \pm 259,44$<br><br>$1170,26$ (753,85-1626,81) |
| C <sub>maks</sub> 'da recovery değeri<br>(IU/dL:IU/kg) <sup>b</sup><br>Ortalama $\pm$ SD<br>Medyan (aralık) | $0,87 \pm 0,22$<br><br>$0,88$ (0,53-1,35)                 | $0,95 \pm 0,25$<br><br>$0,93$ (0,52-1,38)              |
| Yarılanma ömrü (saat)<br>Ortalama $\pm$ SD<br>Medyan (aralık)   | $26,70 \pm 9,55$<br><br>$24,58$ (15,83-52,34)             | $25,36 \pm 6,86$<br><br>$24,59$ (16,24-42,20)          |
| C <sub>maks</sub> (IU/dL)   | $66,22 \pm 15,80$   | $72,75 \pm 19,73$                                      |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)   | 68,10 (41,70-100,30)                    | 72,40 (38,50-106,30)                    |
| Ortalama kalış süresi (saat)<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)         | 30,82±7,26<br>28,93 (22,25-47,78)       | 29,88±4,16<br>29,04 (21,32-37,52)       |
| V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dL/kg)<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık) | 2,02±0,77<br>1,72 (1,10-3,94)           | 1,79±0,45<br>1,74 (1,12-2,72)           |
| Klirens (dL/(kg.saatt))<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)              | 0,0644±0,0133<br>0,0622 (0,0426-0,0912) | 0,0602±0,0146<br>0,0576 (0,0413-0,0945) |

<sup>a</sup>İnfüzyondan sonra 0-72 saat arasındaki süreye ait plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan.

<sup>b</sup>(C<sub>maks</sub> - başlangıçtaki faktör IX) sonucunun IU/kg cinsinden doza bölünmesiyle hesaplanmıştır; burada C<sub>maks</sub>, infüzyondan sonraki maksimal faktör IX ölçümüdür.

<sup>c</sup>Sabit durumdaki dağılım hacmi

Kombine faz 1/3 çalışmada infüzyondan 30 dakika sonraki recovery değeri, maruziyetin 1. gününde ve 5, 13 ve 26. hafta vizitlerinde ve 26. hafta viziti ile aynı tarihe rastlamaması durumunda, çalışma tamamlandığı ya da sonlandırıldığı tarihte tüm gönüllüler için belirlenmiştir. Veriler, recovery değeri için zaman içinde tutarlı olduğunu göstermektedir (aşağıda yer alan tabloya bakınız).

| İnfüzyondan 30 dakika<br>Sonra recovery değeri<br>(IU/dL: IU/kg) <sup>a</sup> | Maruziyet<br>1.<br>Gün<br>(N=73<br>) | 5.<br>Hafta<br>(N=71) | 13.<br>Hafta<br>(N=68) | 26.<br>Hafta<br>(N=55) | Çalışmanın<br>tamamlandığı/<br>sonlandırıldığı<br>tarih <sup>b</sup><br>(N=23) |
|---|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|--|
| Ortalama±SD   | 0,79±0,20                            | 0,83±0,21             | 0,85±0,25              | 0,89±0,12              | 0,87±0,20  |
| Medyan (aralık)   | 0,78<br>(0,26-1,35)                  | 0,79<br>(0,46-1,48)   | 0,83<br>(0,14-1,47)    | 0,88<br>(0,52-1,29)    | 0,89<br>(0,52-1,32)  |

<sup>a</sup>(C<sub>30dk</sub> - başlangıçtaki faktör IX) sonucunun IU/kg cinsinden doza bölünmesiyle hesaplanmıştır; burada C<sub>30dk</sub>, infüzyondan 30 dakika sonraki faktör IX ölçümüdür.

<sup>b</sup>26. hafta vizitiyle çakışmıyorsa.

#### Pediyatrik popülasyon (daha önce tedavi almış 12 yaşından küçük hastalar)

Kombine faz 2/3 pediyatrik çalışma kapsamında, 23 erkek gönüllünün tümünde, RIXUBIS'in ilk farmakokinetik değerlendirmesi kanamanın olmadığı bir durumda yapılmıştır. Her bir gönüllüdeki sık kan alma yükünü azaltmak amacıyla, gönüllüler randomize olarak iki kan örneği alım grubundan birine ayrılmıştır. Tam analiz setinde (n = 23) ortalama (± SD) ve medyan RIXUBIS dozu sırasıyla 75,50 ± 3,016 ve 75,25 IU / kg ve aralık 70,0 - 83,6 IU/kg olarak belirlenmiştir. Farmakokinetik parametreler, infüzyondan en fazla 72 saat sonra alınan kan örneğinden elde edilen faktör IX aktivitesi ölçümlerinden hesaplanmıştır.

Tüm hastalar (tam analiz seti) için farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda

sunulmaktadır.

| Değer  | < 6 yaş<br>(N=11)                        | 6 - < 12 yaş<br>(N=12)                   | Tüm Hastalar<br>(N=23)                   |
|--|--|--|--|
| AUC <sub>sonsuz</sub><br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)                | 723,7 ± 119,00<br>717,2 (488-947)        | 886,0 ± 133,66<br>863,7 (730-1138)       | 808,4 ± 149,14<br>802,9 (488-1138)       |
| Yarılanma ömrü (saat)<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)                | 27,67 ± 2,66<br>27,28 (24,0-32,2)        | 23,15 ± 1,58<br>22,65 (21,8-27,4)        | 25,31 ± 3,13<br>24,48 (21,8-32,2)        |
| Ortalama kalış süresi<br>(saat)<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)      | 30,62 ± 3,27<br>30,08 (26,2-36,2)        | 25,31 ± 1,83<br>24,74 (23,7-30,3)        | 27,85 ± 3,73<br>26,77 (23,7-36,2)        |
| V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dL/kg)<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık) | 3,22 ± 0,52<br>3,16 (2,65-4,42)          | 2,21 ± 0,32<br>2,185 (1,70-2,70)         | 2,7 ± 0,67<br>2,69 (1,70-4,42)           |
| Klirens (dL/(kg.saatt))<br>Ortalama±SD<br>Medyan (aralık)              | 0,1058 ± 0,01650<br>0,1050 (0,081-0,144) | 0,0874 ± 0,01213<br>0,0863 (0,069-0,108) | 0,0962 ± 0,01689<br>0,0935 (0,069-0,144) |

<sup>a</sup>Sıfır zaman noktasından sonsuza kadar plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan.

<sup>b</sup>Sabit durumdaki dağılım hacmi

Kombine faz 2/3 çalışmada infüzyondan 30 dakika sonraki recovery değeri, ilk farmakokinetik değerlendirmede (maruziyetin 1. günü) ve 5, 13 ve 26. hafta vizitlerinde ve 26. hafta viziti ile aynı tarihe rastlamaması durumunda, çalışma tamamlandığı ya da sonlandırıldığı tarihte tüm gönüllüler için belirlenmiştir. Veriler, tüm pediatrik yaş grupları için recovery değerinin zaman içinde tutarlı olduğunu göstermektedir. Aşağıda yer alan tablolara bakınız.

Her iki pediatrik yaş grubunda, infüzyondan 30 dakika sonra RIXUBIS için recovery değeri:

| İnfüzyondan 30 dakika sonra recovery değeri (IU/dL: IU/kg) <sup>a</sup> | FK (ED 1) Tüm Hastalar (N=22) | 5., Hafta Tüm Hastalar (N=23) | 13., Hafta Tüm Hastalar | 26., Hafta Tüm Hastalar (N=21) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Ortalama±SD   | 0,67 ± 0,16                   | 0,68 ± 0,12                   | 0,71 ± 0,13             | 0,72 ± 0,15                    |
| Medyan (aralık)   | 0,69<br>(0,31 – 1,00)         | 0,66<br>(0,48 – 0,92)         | 0,66<br>(0,51-1,00)     | 0,734<br>(0,51-1,01)           |

<sup>a</sup> (C30dk - başlangıçtaki faktör IX) sonucunun IU/kg cinsinden doza bölünmesiyle hesaplanmıştır; burada C30dk, infüzyondan 30 dakika sonraki faktör IX ölçümüdür.

< 6 yaşındaki pediatrik hastalarda, infüzyondan 30 dakika sonra RIXUBIS için recovery değeri:

| İnfüzyondan 30 dakika sonra recovery değeri (IU/dL: IU/kg) <sup>a</sup> | FK (ED 1) Tüm Hastalar (N=10) | 5. Hafta Tüm Hastalar (N=11) | 13. Hafta Tüm Hastalar (N=10) | 26. Hafta Tüm Hastalar |
|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Ortalama±SD   | 0,59 ± 0,13                   | 0,63 ± 0,10                  | 0,68 ± 0,12                   | 0,65 ± 0,13            |
| Medyan (aralık)   | 0,59<br>(0,31-0,75)           | 0,6<br>(0,49-0,80)           | 0,66<br>(0,51-0,84)           | 0,61<br>(0,51-0,84)    |

<sup>a</sup>(C30dk - başlangıçtaki faktör IX) sonucunun IU/kg cinsinden doza bölünmesiyle

hesaplanmıştır; burada C30dk, infüzyondan 30 dakika sonraki faktör IX ölçümüdür.

6 - <12 yaşları arasındaki pediatrik hastalarda, infüzyondan 30 dakika sonra RIXUBIS için recovery değeri:

| <b>İnfüzyondan 30 dakika sonra recovery değeri (IU/dL: IU/kg)<sup>a</sup></b><br>Ortalama±SD | <b>FK (ED 1) Tüm Hastalar (N=12)</b><br>0,73 ± 0,16<br>0,71 (0,51-1,00) | <b>5. Hafta Tüm Hastalar (N=12)</b><br>0,73 ± 0,13<br>0,70 (0.48-0,92) | <b>13. Hafta Tüm Hastalar (N=11)</b><br>0,73 ± 0,14<br>0,70 (0,54 – 1,00) | <b>26. Hafta Tüm Hastalar</b><br>0,8 ± 0,14<br>0,78 (0,56-1,01) |
|--|---|--|---|---|
| Medyan (aralık)  |   |  |   |   |

<sup>a</sup> (C30dk - başlangıçtaki faktör IX) sonucunun IU/kg cinsinden doza bölünmesiyle hesaplanmıştır; burada C30dk, infüzyondan 30 dakika sonraki faktör IX ölçümüdür.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

RIXUBIS'in tavşan staz modelinde (Wessler-Testi), 750 IU/kg dozda trombojenik olmadığı belirlenmiştir. RIXUBIS, sinomolgus maymunlarında 450 IU/kg doza kadar hiçbir advers klinik, respiratuvar veya kardiyovasküler etkiye neden olmamıştır.

Kanserojenisite, fertilitite bozukluğu ve fetüs gelişimi konusunda herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

RIXUBIS, fareler, sıçanlar ve sinomolgus maymunlarında yapılan tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, 7500 IU/kg (tek doz) ve 750 IU/kg (tekrarlanan uygulama) düzeyine varan dozlarda iyi tolere edilmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### Toz

Sukroz

Mannitol

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür

L-Histidin

Polisorbat 80

#### Çözücü

Steril enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, geçimlilik araştırmaları mevcut olmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Bu ürünle yalnızca plastik luer-lock enjektörler kullanılmalıdır. Bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerine insan koagülasyon faktörü IX adsorpsiyonu sonucunda yanlış doz uygulaması meydana gelebilir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

Kullanım durumundaki kimyasal ve fiziksel stabilite, 30°C'den yüksek olmayan bir sıcaklıkta 3 saat süreyle bekletilerek gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, sulandırma yöntemi mikrobiyel kontaminasyon riskini önlemediği takdirde ürün derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde, kullanım durumundaki saklama süreleri ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırılan ürün buzdolabına konmamalıdır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

RIXUBIS 2-8°C arasında buzdolabında veya 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurmayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her bir kutu, tıpası (butil kauçuk) ve geçmeli mühürü olan ve kuru toz içeren bir flakon (tip I cam), tıpası (klorobutil kauçuk) ve geçmeli mühürü olan ve 5 mL'lik çözücü içeren ikinci bir flakon (tip I cam) ve iğnesiz bir sulandırma cihazı (BAXJECT II) içerir.

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

RIXUBIS, tozun verilen çözücü ile sulandırılmasından sonra intravenöz infüzyon (IV) yoluyla uygulanmalıdır.

-Sulandırma için, sadece ambalaj içinde verilen çözücüyü ve sulandırma cihazını (BAXJECT II) kullanınız.

-Uygulama için luer-lock enjektör kullanılması gereklidir.

-Steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüş veya bozulma belirtisi gösteriyorsa BAXJECT II cihazını kullanmayınız.

#### **Sulandırma**

Aseptik Teknik Kullanınız.

1. Ürünün buzdolabında saklanması durumunda, RIXUBIS toz ve çözücü flakonları buzdolabından çıkarınız ve oda sıcaklığına (15°C - 30°C arasında) ulaşmaya kadar bekletiniz.
2. Ellerinizi sabun ve sıcak su kullanarak iyice yıkayınız.
3. Toz ve çözücü flakonlarının kapaklarını açınız.
4. Tıparakı alkollü bezle temizleyiniz. Flakonları düz ve temiz bir yüzeye koyunuz.
5. İç kısmına dokunmadan kağıt filmi çıkartarak BAXJECT II cihazının ambalajını açınız

(Şekil a). Cihazı ambalajdan çıkarmayınız.

6. Ambalajı ters çeviriniz ve cihazın şeffaf plastik ucunu çözücü içeren flakonun tıpasına geçiriniz. Ambalajı kenarlarından tutunuz ve BAXJECT II cihazının ambalajını çıkarınız (Şekil b). Mavi kapağı BAXJECT II cihazından ayırmayınız.

7. BAXJECT II çözücü flakonuna takılıyken, sistemi ters çevirerek çözücü flakonun üst kısmında kalacak şekilde tutunuz. Beyaz plastik ucu RIXUBIS tıpasına geçiriniz. Vakum, çözücünün RIXUBIS flakonuna çekilmesini sağlayacaktır (Şekil c).

8. Tüm malzeme çözününceye kadar hafifçe karıştırınız. Ürün hızla çözünür (genellikle 2 dakika içinde). RIXUBIS'in tamamen çözünmesini sağlayınız; aksi takdirde sulandırılmış çözeltinin tümü cihaz filtresinden geçmeyecektir. Sulandırılmış tıbbi ürünler, uygulamadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak veya hafifçe opalesan olmalıdır. Bulanık olan ya da tortuların bulunduğu çözeltileri kullanmayınız.



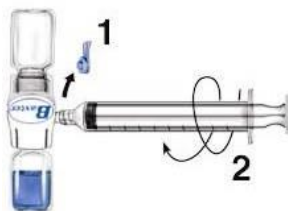
Sulandırdıktan sonra preparatı buzdolabına koymayınız. Derhal kullanınız.

### Uygulama

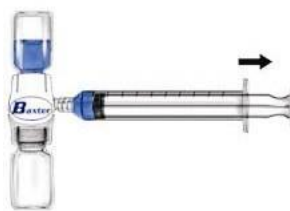
#### Aseptik Teknik Kullanınız

1. Mavi kapağı BAXJECT II cihazından çıkarınız. **Enjektöre hava çekmeyiniz.** Enjektörü BAXJECTII cihazına bağlayınız (Şekil d).
2. Sistemi ters çeviriniz (sulandırılmış çözeltinin bulunduğu flakon üstte olmalıdır). Pistonu yavaşça geri çekerek sulandırılmış çözeltiyi enjektöre çekiniz (Şekil e).
3. Enjektörü çıkarınız.
4. Enjektöre kelebek iğne takınız. İntravenöz yolla enjekte ediniz. Çözelti, dakikada 10 mL'yi aşmayacak şekilde, hastanın kendini rahat hissetmesiyle belirlenen hızda yavaşça uygulanmalıdır.

#### Şekil d



#### Şekil e





Mümkün olduğunda, kullandığınız ürünlerin ve ürün serilerini takip edebilmek için, her RIXUBIS kullanımınızda ürünün adını ve seri numarasını (örneğin günlüğünüze) kaydediniz. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi  
Levent-Şişli/İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/91

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

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**