

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMMUNINE 600 IU IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Saflaştırılmış faktör IX konsantresi

Virüs inaktivasyonu uygulanmıştır.

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Antihemofilik Faktör IX

1 flakon enjeksiyonluk çözelti için toz 600 IU Antihemofilik Faktör IX içerir.

5 mL'lik flakon steril enjeksiyonluk su ile çözüldüğünde 1 mL çözelti yaklaşık 120 IU insan Antihemofilik Faktör IX içerir.

F IX potensi, Avrupa Farmakopesi'nde yer alan tek basamaklı pıhtılaşma testiyle belirlenmiştir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

IMMUNINE'in spesifik etkinliği her 1 mg protein başına  $\geq 50$  IU'dur.

**Yardımcı maddeler:**

IMMUNINE 600 IU bir flakonunda toplam 20 mg sodyum içerir (hesaplanmış değer)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti hazırlamak için beyaz ya da soluk sarı liyofilize toz içeren flakon ve 5 mL çözücüsü.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonları

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

IMMUNINE, 6 yaşından büyük çocuklardan yetişkinlere kadar tüm yaş gruplarında endikedir.

IMMUNINE'in 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılmasının faydalı olabileceğini gösteren veriler yetersizdir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin denetiminde başlatılmalıdır.

### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, faktör IX eksikliğinin ciddiyetine, kanamanın yeri ve miktarına ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör IX miktarı, faktör IX preparatları için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu standart uluslararası ünite (IU) terimiyle ifade edilir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi, ya yüzdesel olarak (normal insan plazmasına göre) ya da uluslararası ünite olarak (Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş faktör IX uluslararası standartlarına göre) ifade edilir.

1 Uluslararası Ünite (IU) faktör IX aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör IX aktivitesine eşittir.

### İhtiyaç olduğunda tedavi

Gereken faktör IX dozunun hesaplanması, 12 yaş ve üzerindeki hastalarda 1 IU/kg faktör IX'un plazma faktör IX düzeyini %1.1 yükselttiği şeklindeki ampirik bulguya dayandırılmıştır.

Gereken doz aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$\text{Gerekli IU miktarı} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen F IX artışı (\%)} \times 0.9$$

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı, her hasta için bireysel olarak klinik yararlılık esasına göre düzenlenmelidir. Faktör IX preparatlarının nadiren günde 1 defadan fazla uygulanma gerekliliği vardır.

Aşağıda belirtilen kanama durumlarında, faktör IX aktivitesi plazmada gereken faktör IX düzeyinin (normal düzeyin yüzdesi veya IU/dL olarak) altına düşürülmemelidir.

Aşağıdaki tablo kanama dönemleri ve cerrahide kullanılacak dozu belirlemeye yardımcı olmak için verilmektedir:

<i>Kanamaya ya da cerrahi girişimin türü</i>	<i>Gereken F IX plazma düzeyi (normale göre %) (IU/dL)</i>	<i>Uygulama sıklığı (saat) / Uygulama süresi (gün)</i>
<b><i>Kanamalar</i></b>		
Erken hemartroz, kas içi veya ağız içi kanamaları	20 – 40	Her 24 saatte bir doz. Tedaviye ağrı ile belirlenen kanama atağı düzelene veya iyileşme görülene kadar en az 1 gün devam edilir.
Yoğun eklem içi kanamaları, kas içi kanama ya da hematom	30 - 60	Ağrı ve hareket kısıtlılığı düzelene kadar ve genellikle 3-4 gün ya da daha uzun süreyle, 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Yaşamı tehdit eden kanamalar	60 - 100	Hayati tehlike geçene kadar 8 – 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
<b><i>Cerrahi Girişimler</i></b>		

Minör (Diş çekimi dahil)	30 – 60	Düzelme görülene kadar en az 1 gün her 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Majör ameliyatlarda	80 – 100 (ameliyat öncesi ve sonrası)	Yeterli yara iyileşmesi görülene kadar her 8-24 saatte bir, daha sonra en az 7 gün süreyle F IX aktivitesi %30-%60 olacak şekilde uygulanmalıdır.

### Profilaksi

Ciddi hemofili B hastalığı olanlarda kanamaya karşı uzun dönem profilakside, 20-40 IU/kg'lık dozlar 3-4 günlük aralarla verilmelidir.

Özellikle genç hastalar olmak üzere bazı olgularda, daha sık uygulama ya da daha yüksek dozlar gerekebilir.

Tedavi süresince, infüzyon sıklığının ve uygulanan dozun ayarlanmasına rehber olması için faktör IX düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle majör cerrahi girişimlerde, koagülasyon analizleriyle (plazma faktör IX aktivitesi) yerine koyma tedavisinin sıkı takibi gereklidir. Farklı yarılama zamanı ve *in vivo* yanıt nedeniyle, faktör IX'a cevap kişiden kişiye değişebilir.

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz yoldan uygulanır. 2 mL/dk'dan daha hızlı bir şekilde uygulanmaması önerilmektedir.

Uygulama öncesinde ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği olanlarda, trombotik gelişimin ve tüketim koagülopatisinin erken belirtilerinin klinik takibinin uygun biyolojik testlerle yapılması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Tromboembolizm, DIC, Fibrinoliz).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Bu popülasyonla ilgili mevcut veri Bölüm 5.2'de yer almaktadır, ancak bu verilerle pozoloji açısından öneride bulunmak mümkün değildir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

IMMUNINE'in yaşlı hastalarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından bu popülasyonda dikkatle uygulanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Aktif maddeye veya bileşimindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Yaygın damar içi pıhtılaşma (Disemine intravasküler koagülasyon; DIC) ve/veya hiperfibrinoliz. Heparin alerjisi veya heparine bağlı trombositopeni hikayesi olanlar

Bu durumlar yeterli tedavi ile kontrol altına alındığında, IMMUNINE yalnızca yaşamı tehdit eden kanamaları tedavi etmek için uygulanmalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Virüs güvenliliği**

**IMMUNINE** insan plazmasından üretilmektedir. Üretimde kullanılan plazma Creutzfeldt Jacob (deli dana) ve new variant Creutzfeldt Jacob hastalıklarına karşı teorik enfeksiyon riskini minimize edebilmek için hazırlanmış prosedüre uygun olarak seçilen donörlerden alınmıştır. Yine de insan kanı ya da plazmasından elde edilmiş ürünlerin kullanımında enfeksiyon etkenlerinin bulaşmasına bağlı enfeksiyonların oluşmayacağı tümüyle garanti edilemez. Bu durum, bugüne kadar tanımlanmamış henüz bilinmeyen patojenler için de geçerlidir.

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler arasında donörlerin seçilmesi, münferit kan bağışlarının ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri açısından izlenmesi ve üretim sürecine virüslerin etkisizleştirilmesi / uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının eklenmesi yer almaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında enfeksiyöz ajanların geçiş olasılığı bertaraf edilememektedir. Bu durum henüz bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV ), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslerle, hepatit A virüsü (HAV) gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusda enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritrosit döngüsü olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir. Düzenli olarak / tekrarlayan dozlarda plazma kaynaklı faktör IX konsantresi alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A ve B'ye karşı) düşünülmelidir.

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacı ile, hastaya her **IMMUNINE** uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

##### Aşırı duyarlılık reaksiyonları

**IMMUNINE** ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Preparat, faktör IX dışında eser miktarlarda diğer insan kaynaklı proteinleri içerir.

Hastalara aşırı duyarlılık semptomlarının ortaya çıkması durumunda, preparatın kullanımına hemen son vererek hekimlerine danışmaları öğütlenmelidir.

Hastalar ve/veya sağlık bakımını üstlenen kişiler kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok gelişmesi durumunda, güncel şok tedavisi ilkelerine uyulmalıdır.

### Inhibitör gelişimi

İnsan koagülasyon faktörü IX preparatlarıyla yapılan tekrarlayan tedavilerden sonra, hastalar nötralizan antikörlerin (inhibitör) gelişme riski açısından izlenmelidir. Oluşan antikörlerin miktarı, uygun biyolojik test yöntemleri kullanılarak BU (Bethesda Ünitesi) cinsinden tanımlanmalıdır.

Beklenen faktör IX plazma düzeylerine ulaşamadıysa ya da uygun bir dozla kanama kontrol altına alınamadıysa, faktör IX inhibitörünün varlığını araştırmak için ölçüm yapılmalıdır. Yüksek inhibitör titrelili hastalarda, faktör IX tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Bu durumdaki hastaların tedavisi, hemofili konusunda deneyimli hekimler tarafından yürütülmelidir ve bu nedenle bu konuda özelleşmiş bir hemofili merkezi ile iletişim kurulmalıdır.

Tıbbi literatürde, faktör IX inhibitörlerinin oluşumu ve alerjik reaksiyonların gelişmesi arasında korelasyon olduğunu gösteren bildirimler vardır. Dolayısıyla, alerjik reaksiyon gelişen hastalar, inhibitör varlığı açısından da değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü olan hastaların, daha sonraki faktör IX uygulamalarında anafilaksi açısından daha büyük bir risk taşıdığı akılda tutulmalıdır.

Faktör IX konsantrleriyle görülebilecek alerjik reaksiyon riski nedeniyle, faktör IX preparatının ilk uygulamaları, tedavi eden hekimin kararı doğrultusunda, alerjik reaksiyonların tıbbi tedavisinin uygun bir şekilde sağlanabileceği bir merkezde yapılmalıdır.

### Tromboembolizm, DIC, Fibrinoliz

Faktör IX konsantrilerinin kullanımı tarihsel olarak tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilidir. Düşük saflıktaki preparatlarla komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, faktör IX konsantrilerinin fibrinoliz ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) belirtileri gösteren hastalarda kullanımı tehlikeli olabilir.

Trombotik komplikasyon riski nedeniyle karaciğer hastalığı olanlarda, trombofilisi olanlarda, hiperkoagülopati durumlarında, anjina pectoriste, koroner hastalığı ya da akut miyokard enfarktüsü durumunda, post-operatif dönemde, prematüre ve yenidoğanlarda ya da trombotik olay veya DIC gelişme riski bulunan hastalarda bu ürün kullanıldığında trombotik gelişimin ve tüketim koagülopatisinin erken belirtilerinin klinik takibinin uygun biyolojik testlerle yapılması gereklidir. Bu koşulların her birinin varlığında, IMMUNINE ile tedavinin sağlayacağı yarar, komplikasyon gelişme riskiyle karşılaştırılmalıdır.

DIC kuşkusunu bulunan hastalarda, IMMUNINE ile yapılan replasman tedavisi derhal kesilmelidir.

## **Kullanımla ilgili uyarılar**

### Sodyum içeriği

IMMUNINE 600 IU bir flakonunda toplam 20 mg sodyum içerir (hesaplanmış değer). Bu durum kontrollü sodyum diyetindeki hastalarda dikkate alınmalıdır.

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

IMMUNINE ile gerçekleştirilen herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

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

Faktör IX ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

Hemofili B hastalığı kadınlarda nadiren görülen bir hastalık olduğundan gebelik ve emzirme döneminde kullanımla ilgili bir deneyim de bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

##### Gebelik dönemi

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.

Hemofili B hastalığı kadınlarda nadiren görülen bir hastalık olduğundan gebelik döneminde IMMUNINE kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelik döneminde kesin gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu riski açısından 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: "Virüs güvenilirliği" bölümüne bakınız.

##### Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda IMMUNINE'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hemofili B hastalığı kadınlarda nadiren görülen bir hastalık olduğundan emzirme döneminde IMMUNINE kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle emzirme döneminde kesin gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

##### Üreme yeteneği / fertilité

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilitéyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

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

Araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenilirlik profili özeti

Faktör IX içeren ürünlerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aralarında anjiyoödem, infüzyon uygulanan bölgede yanma ve batma, üşüme/ürperme, yüz ve boyunda kızarma

(flushing), yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste baskı hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum gibi belirtileri olabilen aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.

Bazı vakalarda bu reaksiyonların şiddetli anafilaksiye kadar ilerlediği ve anafilaksi oluşumunun faktör IX'a karşı inhibitör gelişimiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.4).

Alerjik reaksiyon hikayesi olan hemofili B hastalarında immün tolerans indüksiyonu girişimini takiben nefrotik sendrom gelişebildiği bildirilmiştir.

Seyrek olarak ateş gözlenmiştir.

Hemofili B hastalarında faktör IX'a karşı nötralizan antikorlar (inhibitör) gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu tür inhibitörler oluşursa, durum klinik olarak yetersiz klinik yanıtla ortaya çıkar. Bu tür durumlarda bu konuda özelleşmiş bir hemofili merkezi ile iletişim kurulmalıdır.

Düşük saflıktaki preparatlar kullanıldığında risk daha yüksek olmak üzere faktör IX ürünlerinin kullanımında tromboembolik dönemlerin gelişme olasılığı bulunmaktadır. Düşük saflıktaki ürünlerin kullanımı miyokard enfarktüsü, yaygın damar içi pıhtılaşma, venöz tromboz ve pulmoner emboli olaylarıyla ilişkili olmuştur. Yüksek saflıktaki faktör IX ile bu tür yan etkiler seyrek.

Virüs güvenilirliği ile ilgili olarak Bkz. Bölüm 4.4.

#### Advers reaksiyonlar

IMMUNINE kullanımı sırasında görülen advers reaksiyonlar MedDRA sistem-organ sınıflamasına (SOC ve tercih edilen terminoloji) göre aşağıda listelenmiştir.

Listedeki istenmeyen etkiler, 197 hastada IMMUNINE'in kullanıldığı 6 klinik çalışmada ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers etkilerdir.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı, izleyen kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); 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).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Faktör IX inhibisyonu, Yaygın damar içi pıhtılaşma

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon, anafilaktik / anafilaktoid reaksiyon, anjiyoödem, ürtiker, inhibitörlerin varlığı durumunda serum hastalığı, aşırı duyarlılık reaksiyonu

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Baş ağrısı, huzursuzluk, karıncalanma hissi

#### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü, taşikardi

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon, tromboembolik ataklar, (örn., pulmoner emboli, venöz tromboz, arteriyel tromboz, serebral arter trombozu), yüz ve boyunda al basması (flushing)

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Boğaz tahrişi, orofarengeal ağrı, kuru öksürük

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum, dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

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

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Ürtiker

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Nefrotik sendrom<sup>1</sup>

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

Yaygın olmayan: Pireksi

Bilinmiyor: Titreme, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, letarji, göğüste sıkışma hissi.

### Faktör IX'a karşı inhibitörler

Klinik çalışmalarda IMMUNINE ile faktör IX inhibitörü gelişimi bildirilmemiştir. IMMUNINE ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara, daha önceden hiç tedavi almamış hastalar dahil edilmemiştir.

İnsan koagülasyon faktör IX konsantreleri ile görülmesi olası istenmeyen etkiler: **Parestezi**

### 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**

İnsan koagülasyon faktör IX konsantreleri ile doz aşımında ortaya çıkan herhangi bir belirti bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**



## 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik Grubu:** Antihemorajikler: kan koagülasyon faktörü IX

**ATC kodu:** B02BD04

Faktör IX, molekül kütlesi yaklaşık 68.000 olan tek zincirli bir glikoproteindir. K vitaminine bağlı bir pıhtılaşma faktörüdür ve karaciğerde sentezlenmektedir. Faktör IX, intrinsek pıhtılaşma yolunda, faktör XIa tarafından ve ekstrinsek pıhtılaşma yolunda faktör VII/doku faktörü kompleksi tarafından aktif hale getirilmektedir. Aktif faktör IX, aktif faktör VIII'le birlikte, faktör X'u aktif hale getirir. Aktif hale gelmiş faktör X, protrombini trombine çevirir. Trombin daha sonra, fibrinojeni fibrine çevirir ve pıhtı oluşumu sağlar. Hemofili B, pıhtılaşma mekanizmasının cinsiyete bağlı kalıtsal bir hastalığıdır; dolaşımdaki faktör IX düzeylerinin azalması sonucunda, eklem içi, kaslar ya da iç organlarda kendiliğinden ya da yaralanmaya veya cerrahi girişime bağlı travma sonucunda ağır kanama ile sonuçlanır. Replasman tedavisi ile faktör IX'un plazma düzeyi yükselir ve dolayısıyla, faktör IX eksikliği ve kanama eğiliminde geçici bir düzelme sağlanır.

### Pediyatrik popülasyon

IMMUNINE'in 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımını önerebilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### **Genel özellikler**

#### Emilim

Uygulama yeri açısından intravenöz yolla uygulanan ilaç doğrudan kana karışır.

#### Dağılım

26 hastada yapılan bir farmakokinetik çalışmada ortalama rezidüel süresi 23.86 saat olarak bulunmuştur (SD: 5.09; %95CI: 1.85-25.88).

Daha önceden tedavi görmüş hastalarda gerçekleştirilen bir faz-4 çalışmasında, 12 yaş ve üzeri olanlarda (hasta sayısı=27) ortalama aşamalı-geri kazanım (IR) her IU/kg başına 1.1 ( $\pm 0.27$ ) olmuştur (0.6 ile 1.7 IU/dL arası değişen değerler).

Aynı çalışmada ortalama IR, daha önceden tedavi görmüş 11 yaş ve altı hastalarda (hasta sayısı=4) 0.9 ( $\pm 0.12$ ) olarak bulunmuştur (0.8 ile 1.1 IU/dL arası değişen değerler).

#### Biyotransformasyon

Metabolizmasına ait bilgi bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon

Yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir. 26 hastada yapılan bir farmakokinetik çalışmada ortalama klerens 8.89 ml/saat/kg olarak bulunmuştur (SD: 2.91; %95CI: 7.72-10.06).

#### Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Doz cevap ilişkisi doğrusaldır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

IMMUNINE, faktör II, VII ve X'u ancak eser miktarlarda içeren ileri derecede saflaştırılmış bir faktör IX konsantresidir. Laboratuvar hayvanlarına tek doz uygulanan IMMUNINE'in toksikolojik ya da trombojenik potansiyeli görülmemiştir. Laboratuvar hayvanları için insan proteinleri heterolog olduğundan, tekrarlayan doz uygulamayla klinik olmayan çalışma yapılması anlamlı değildir.

Faktör IX, normal fizyolojik koşullarda plazmada bulunan insan kaynaklı bir protein olduğundan üreme üzerinde toksik, mutajenik ya da karsinojenik etki göstermesi beklenmemektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kuru toz:

- Sodyum klorür
- Trisodyum sitrat-2H<sub>2</sub>O

Çözücü:

- Steril Enjeksiyonluk Su

### 6.2. Geçimsizlikler

Diğer tıbbi ürünlerle bilinen bir etkileşimi yoktur. Yine de geçimlilik çalışmaları yapılmamış başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Yalnızca ambalaj içeriğinde bulunan enjeksiyon/infüzyon setleriyle birlikte kullanılmalıdır. İnsan koagülasyon faktörü IX'un, bazı enjeksiyon/infüzyon malzemelerinin iç yüzeylerinden adsorbe olması, tedavide başarısızlığa neden olabilir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

IMMUNINE'in rekonstitüsyondan sonra fiziksel ve kimyasal stabilitesinin, 25°C'a kadar olan sıcaklıklarda 3 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, kontaminasyonu engelleyecek valide bir rekonstitüsyon yöntemi kullanılmadıysa, preparat hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı koşullarda, kullanılana kadar ve kullanım sırasındaki saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Rekonstitüsyondan sonra tekrar buzdolabına konulmamalıdır.

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

Buzdolabında (2°C - 8°C arasında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Belirtilen raf ömrü süresince, 3 ay boyunca oda sıcaklığında (25 °C) saklanabilir. Oda sıcaklığında saklandığı süre, ambalajın üzerindeki son kullanma tarihinin altına not edilmelidir. Oda sıcaklığında saklanmışsa bu dönemin sonunda yeniden buzdolabında saklanmaya başlanamaz; ya hemen kullanılmalı ya da imha edilmelidir.

Sulandırılmış ilacın saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

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

IMMUNINE toz, tek kullanımlık hidrolitik tip II nötral cam flakonlarda sunulmuştur. Çözücü tek kullanımlık hidrolitik tip II nötral cam flakonlarda sunulmuştur. Ürünün flakonu klorobütül lastik tıpa ile kapalıdır. Çözücünün flakonu bromobütül lastik tıpa ile kapalıdır.

##### ***Ambalaj içeriği:***

1 flakon IMMUNINE 600 IU

1 flakon 5 ml steril enjeksiyonluk su

1 transfer iğnesi

1 havalandırma iğnesi

1 filtre iğnesi

1 tek kullanımlık iğne

1 tek kullanımlık enjektör (5 ml)

1 infüzyon seti

Ambalaj miktarı: 1 x 600 IU

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Yalnızca ambalajındaki enjeksiyon/infüzyon setleri kullanılmalıdır.

IMMUNINE uygulamadan hemen önce sulandırılmalı; çözüldükten hemen sonra kullanılmalıdır (preparat koruyucu bir madde içermez). Çözülerek kullanıma hazır hale getirilen ürünün, uygulama öncesi herhangi bir parçacık içerip içermediği ya da renk değiştirip değiştirmediği kontrol edilmelidir. Çözelti berrak ya da hafif opak görünümde olmalıdır. Bulanık görümlü ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Uygulama için kullanılan venöz hattın, IMMUNINE infüzyonu öncesi ve sonrasında izotonik sodyum klorür çözeltisi ile yıkanması önerilir.

### **Çözeltinin hazırlanması**

Aseptik teknik kullanınız!

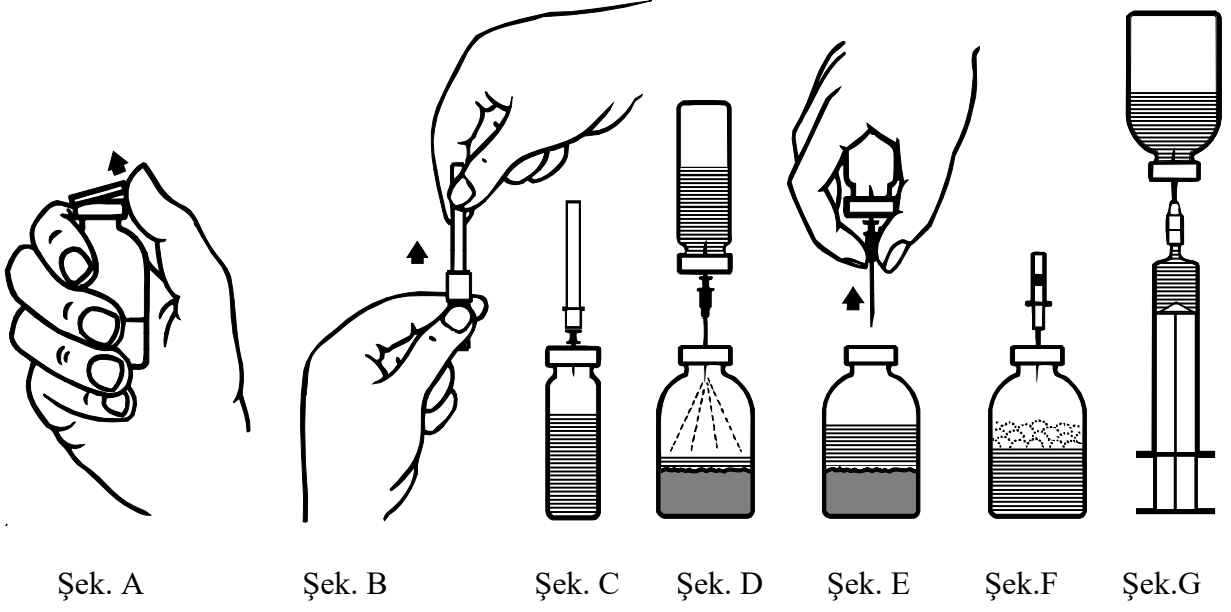
1. Çözücü (steril enjeksiyonluk su) içeren kapalı flakonun oda sıcaklığına getiriniz (maksimum + 37°C).
2. Toz şeklindeki koagülasyon faktörü flakonunun ve çözücü flakonunun koruyucu kapaklarını çıkarınız (Şekil A) ve her ikisinin de lastik tıplarını dezenfekte ediniz.
3. Ambalaj içeriğindeki 'transfer iğnesinin' koruyucu kapağını, bir ucundan döndürerek ve çekerek çıkarınız (Şekil B). Görünür hale gelen iğneyi çözücü flakonunun lastik tıpasına batırınız (Şekil C).
4. Transfer iğnesinin diğer ucundaki koruyucu kapağını, açıkta kalan kısımlarına temas etmemeye dikkat ederek çıkarınız.
5. Çözücü flakonuna takılı haldeyken transfer cihazını ters çevirerek, iğnesini konsantre flakonunun tıpasına batırınız (Şekil D). Çözücü, konsantre flakonunun vakumu sayesinde emilecektir.
6. İğneyi konsantre flakonundan çıkararak iki flakonun ayrılmasını sağlayınız (Şekil E). Çözünmeyi hızlandırmak için, konsantre flakonunu hafifçe çalkalayınız veya döndürünüz.
7. Çözünme tamamlanınca, ambalaj içeriğindeki 'havalandırma iğnesini' takınız (Şekil F). Oluşmuş bulunan köpüklenme kaybolacaktır. Havalandırma iğnesini çıkarınız.

### **Enjeksiyon / infüzyon**

Aseptik teknik kullanınız !

1. Ambalaj içeriğindeki 'filtreli iğnenin' koruyucu kapağını, döndürerek ve çekerek çıkarınız ve steril tek kullanımlık bir enjektöre takınız. Çözeltiyi enjektöre çekiniz (Şekil G).
2. Filtreli iğneyi enjektörden çıkarınız ve ambalajdaki kelebek infüzyon setini (ya da ambalajdaki tek kullanımlık iğneyi) kullanarak çözeltiyi yavaş olarak (enjeksiyon hızı dakikada 2 mL'yi aşmamalıdır) intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulayınız.

İnfüzyon şeklinde uygulanacaksa, uygun bir filtreye sahip olan tek kullanımlık infüzyon seti kullanılmalıdır.



## 7. RUHSAT SAHİBİ

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

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/127

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

31.20.2017