

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMMUNINE 600 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: ludzki IX czynnik krzepnięcia

Każda fiolka z proszkiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zawiera nominalnie 600 j.m. ludzkiego IX czynnika krzepnięcia.

1 ml roztworu IMMUNINE 600 IU zawiera w przybliżeniu 120 j.m./ml ludzkiego IX czynnika krzepnięcia po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań.

Aktywność (w j.m.) czynnika IX oznaczana jest za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia, opisanego w Farmakopei Europejskiej.

Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Aktywność swoista IMMUNINE wynosi nie mniej niż 50 j.m. czynnika IX na mg białka.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sód (20 mg na fiolkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały lub bladożółty liofilizowany proszek lub miazga substancja.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

IMMUNINE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych, od dzieci w wieku powyżej 6 lat do osób dorosłych.

Brak jest wystarczających danych, aby zalecać stosowanie IMMUNINE u dzieci poniżej 6 roku życia.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od ciężkości niedoboru czynnika IX, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba podawanych jednostek czynnika IX wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyrażana jest albo jako procent (względem osocza prawidłowego), albo w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla koncentratów czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna zawartości czynnika IX w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

#### Leczenie doraźne

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na danych empirycznych, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 1,1% aktywności prawidłowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{Wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika IX (\%)} \text{ (j.m./dl)} \times 0,9$$

Dawkę i częstość podawania należy zawsze ustalać zależnie od skuteczności klinicznej w indywidualnym przypadku. Preparaty czynnika IX rzadko wymagają podania więcej niż raz na dobę.

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawień aktywność czynnika IX nie powinna spadać poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiadającym przedziale czasu.

Poniższą tabelę można użyć jako wskazówkę przy ustalaniu dawkowania w wypadku krwawienia lub zabiegu chirurgicznego:

Stopień krwawienia/ Rodzaj zabiegu	Wymagany poziom czynnika IX (w % normy) (j.m./dl)	Częstotliwość dawek (godziny)/ Czas trwania terapii (dni)
<b>Krwawienie</b>		
Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub z jamy ustnej	20–40	Ponawiać wlew co 24 godziny. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia ocenianego przez ustąpienie bólu lub zagojenia rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, mięśni lub krwiak	30–60	Powtarzać wlewy co 24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu lub niesprawności.
Krwotok zagrażający życiu	60–100	Powtarzać wlewy co 8–24 godzin, aż ustąpi zagrożenie.
<b>Leczenie chirurgiczne</b>		
Drobny zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba	30–60	Co 24 godziny, przynajmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
Poważny zabieg chirurgiczny	80–100 (przed i po operacji)	Powtarzać wlewy co 8–24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika IX na poziomie 30% do 60%.

#### Leczenie profilaktyczne

W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane dawki wynoszą 20 do 40 j.m. czynnika IX/ kg masy ciała w odstępach co 3 do 4 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępu pomiędzy dawkami lub podanie wyższych dawek.

W trakcie leczenia zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika IX, aby dobrać podawaną dawkę i częstotliwość powtarzanych infuzji. W szczególności w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę krzepnięcia (aktywność czynnika IX). Indywidualni pacjenci mogą różnić się w odpowiedzi na czynnik IX, osiągając różne poziomy odzyskania *in vivo* i wykazując różne okresy półtrwania.

#### *Dzieci i młodzież*

Obecnie dostępne dane pediatryczne są opisane w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” jako nowy podpunkt „Szczególne grupy pacjentów” oraz w punkcie 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”.

W oparciu o dostępne dane kliniczne, zalecenia dotyczące stosowania u pacjentów pediatrycznych mogą odnosić się do pacjentów starszych niż 12 lat. W grupie wiekowej od 6 do 12 lat dostępne dane kliniczne nie są wystarczające, aby podać zalecenia dotyczące dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie. Zaleca się, aby nie podawać więcej niż 2 ml na minutę.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation) i (lub) nadmierna fibrynoliza (hiperfibrynoliza).
- Jeśli występuje uczulenie na heparynę lub małopłytkowość indukowana heparyną w wywiadzie.

Kiedy stany te zostaną powstrzymane za pomocą odpowiedniego leczenia, IMMUNINE powinno być podawane wyłącznie w celu leczenia krwawień zagrażających życiu.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych z IMMUNINE. Produkt zawiera śladowe ilości ludzkich białek innych niż czynnik IX.

Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą: wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować aktualne standardy leczenia wstrząsu.

### Inhibitory

Przy ponawianiu leczenia ludzkim IX czynnikiem krzepnięcia krwi, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), których miano należy oznaczyć w jednostkach Bethesda (BU) stosując odpowiednie testy biologiczne.

Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika IX w osoczu, bądź, gdy przy właściwie dobranej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku sprawdzenia obecności inhibitora czynnika IX. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora, leczenie z użyciem czynnika IX może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią, dlatego też zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieją doniesienia literaturowe wskazujące na korelację pomiędzy pojawianiem się inhibitorów czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego pacjenci, u których występują reakcje alergiczne, powinni być poddani ocenie na obecność inhibitora. Należy zaznaczyć, że pacjenci z inhibitorami czynnika IX mogą podlegać zwiększonemu ryzyku anafilaksji przy kolejnym podaniu czynnika IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych przy zastosowaniu preparatów czynnika IX, początkowe podawanie czynnika IX powinno odbywać się, zgodnie z wytycznymi lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach, gdzie możliwe jest zapewnienie właściwej opieki medycznej na wypadek reakcji alergicznej.

### Incydenty zakrzepowo-zatorowe, DIC, fibrynoliza

Ponieważ stosowanie koncentratów złożonych czynnika IX związane było historycznie z rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy czym ryzyko było większe w przypadku preparatów o niskiej czystości, użycie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy i u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem śródnaczyniowym (DIC).

Z uwagi na potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowych, podczas podawania tego produktu pacjentom z chorobami wątroby, trombofilią, stanami nadkrzepliwości, dławicą piersiową, chorobą wieńcową lub ostrym zawałem serca, pacjentom w okresie pooperacyjnym, wcześniakom, noworodkom lub pacjentom z ryzykiem stanów zatorowo-zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego należy prowadzić nadzór kliniczny poparty odpowiednimi testami biologicznymi, w celu wykrycia wczesnych oznak koagulopatii o charakterze zakrzepowym bądź koagulopatii ze zużycia. W każdym z wymienionych przypadków należy ocenić potencjalne korzyści wynikające z leczenia IMMUNINE w stosunku do istniejącego ryzyka wystąpienia powyższych powikłań.

U pacjentów z podejrzeniem DIC, stosowanie IMMUNINE należy natychmiast przerwać.

### Bezpieczeństwo w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych

- Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia i włączenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanymi i nowo odkrytych oraz innych patogenów.
- Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV).
- Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne w skutkach u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększonym obrotem krwinek czerwonych (np. anemia hemolityczna).

- U pacjentów przyjmujących regularnie lub wielokrotnie koncentraty ludzkiego czynnika krzepnięcia IX otrzymywane z osocza należy rozważyć przeprowadzenie odpowiednich szczepień (przeciwko zapaleniu wątroby typu A i B).

### **Środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 20 mg sodu na fiolkę co odpowiada 1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego IMMUNINE.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika IX w czasie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też, czynnik IX należy podawać kobietom w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

Wpływ IMMUNINE na płodność nie został ustalony.

W związku z ryzykiem zakażenia parwowirusem B19 patrz ostrzeżenie umieszczone pod nagłówkiem: Bezpieczeństwo w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych w punkcie 4.4.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie zaobserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych preparatami zawierającymi czynnik IX rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu podania, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, niedociśnienie, senność, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech).

W niektórych przypadkach reakcje te przechodziły w ciężką anafilaksję, a pojawiały się w bliskim związku czasowym z rozwojem inhibitorów czynnika IX (patrz także punkt 4.4).

U pacjentów z hemofilią B z inhibitorami czynnika IX i historią reakcji alergicznych odnotowywano zespół nerczycowy po próbie indukcji tolerancji immunologicznej.

W rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę.

Pacjenci z hemofilią B mogą wytwarzać przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciw czynnikowi IX (patrz punkt 4.4). Pojawienie się takich inhibitorów przejawia się niedostateczną odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje potencjalne ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów czynnika IX, przy czym większe ryzyko wiąże się z preparatami o niskiej czystości. Stosowanie produktów czynnika IX o niskiej czystości związane było z przypadkami zawału serca, rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, zakrzepicy żyłnej i zatorów tętnicy płucnej. Zastosowanie czynnika IX o wysokiej czystości rzadko związane jest z takimi działaniami niepożądanymi.

Informacje na temat bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej przedstawia klasyfikację układów narządowych MedDRA (SOC - system organ classification oraz zalecanej terminologii - Preferred Term Level).

Poniższa lista raportowanych działań niepożądanych jest oparta na zgłoszeniach z sześciu badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem IMMUNINE u 197 pacjentów oraz z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstości oceniano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	Inhibicja czynnika IX	Nieznana
	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe	Nieznana
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	Reakcja alergiczna	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne/ Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Pokrzywka	Nieznana
	<u>W obecności inhibitorów:</u> Choroba posurowicza	Nieznana
	Reakcja nadwrażliwości	Nieznana
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Ból głowy	Nieznana
	Niepokój	Nieznana
	Mrowienie	Nieznana
ZABURZENIA SERCA	Zawał serca	Nieznana
	Częstoskurcz	Nieznana
ZABURZENIA NACZYNIOWE	Niedociśnienie	Nieznana
	Epizody zakrzepowo-zatorowe (np. zator tętnicy płucnej, zakrzepica żylna, zakrzepica tętnicza, zakrzepica tętnicy mózgu)	Nieznana
	Zaczerwienienie twarzy	Nieznana
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	Podrażnienie gardła	Niezbyt często
	Ból gardła	Niezbyt często
	Kaszel (suchy)	Niezbyt często
	Świszczący oddech	Nieznana
	Duszność	Nieznana
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Nudności	Nieznana
	Wymioty	Nieznana
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Wysypka	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często
	Pokrzywka	Nieznana
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH	Zespół nerczycowy	Nieznana
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Gorączka	Niezbyt często
	Dreszcze	Nieznana
	Pieczenie i kłucie w miejscu podania	Nieznana
	Senność	Nieznana

### Inhibitory czynnika IX

W badaniach klinicznych z zastosowaniem IMMUNINE nie wykryto inhibitorów czynnika IX. Do badań klinicznych z zastosowaniem IMMUNINE nie zostali włączeni pacjenci wcześniej nieleczeni (PUPs).

### Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie IMMUNINE było oceniane u dzieci i młodzieży z hemofilią B w grupie pacjentów od 6 do 12 lat oraz powyżej 12 lat. Bezpieczeństwo stosowania było podobne jak u osób dorosłych stosujących IMMUNINE.

Ponadto, ocena stosowania IMMUNINE była również przedmiotem dwóch badań obserwacyjnych u dzieci w wieku do 6 lat oraz osób w wieku 0-64 lat z hemofilią B. Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku do 6 lat było podobne jak u dzieci powyżej 6 roku życia oraz osób dorosłych stosujących IMMUNINE.

### **Możliwe działania niepożądane koncentratów ludzkiego IX czynnika krzepnięcia: Parestezja**

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano objawów przedawkowania ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik IX krzepnięcia krwi.

Kod ATC: B02BD04

Czynnik IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu i masie cząsteczkowej około 68,000 Daltonów. Jest czynnikiem krzepnięcia zależnym od witaminy K syntetyzowanym w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochoicznym szlaku krzepnięcia krwi oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w szlaku zewnątrzpochoicznym. Aktywny czynnik IX wraz z aktywnym czynnikiem VIII aktywują czynnik X. Aktywny czynnik X powoduje przekształcenie protrombiny w trombinę. Trombina przekształca następnie fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu. Hemofilia B jest związanym z płcią dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym dochodzi do zmniejszonego poziomu czynnika krzepnięcia krwi IX, co skutkuje obfitymi krwawieniami do stawów, mięśni lub organów wewnętrznych, zarówno samorzutnymi jak i wywołanymi urazem czy interwencją chirurgiczną. Dzięki terapii substytucyjnej poziom czynnika IX w osoczu wzrasta, co umożliwia czasowe wyrównanie niedoboru czynnika IX oraz zmniejszenie skłonności do krwawień.

## Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci poniżej 6 roku życia są ograniczone.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W oparciu o wyniki badań 4 fazy, średni odzysk przyrostowy (IR) czynnika IX u pacjentów wcześniej leczonych (PTPs) w wieku 12 lat i starszych (n=27) wynosił 1,1 (+/- 0,27) z zakresu od 0,6 do 1,7 j.m./dl na j.m./kg. W tym samym badaniu, średni IR u PTPs w wieku 11 lat i młodszych (n=4) wyniósł 0,9 (+/- 0,12) z zakresu od 0,8 do 1,1.

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem 26 pacjentów uzyskano następujące wyniki:

Parametr	Liczba	Wartość średnia	SD	95% CI
Klirens (ml/h/kg)	26	8,89	2,91	7,72 – 10,06
Średni czas zalegania (h)	26	23,86	5,09	1,85 -25,88

Biologiczny okres półtrwania wynosi około 17 godzin.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

IMMUNNE jest wysoko oczyszczonym koncentratem czynnika IX, zawierającym jedynie śladowe ilości czynnika II, VII i X. Podanie pojedynczych dawek IMMUNINE zwierzętom laboratoryjnym nie wykazało jakichkolwiek oznak działania toksycznego lub wzrostu skłonności do zakrzepów.

Prowadzenie badań nieklinicznych polegających na podaniu wielokrotnym jest bezzasadne ze względu na heterologiczny charakter białek ludzkich dla zwierząt laboratoryjnych.

Ponieważ czynnik IX jest białkiem pochodzenia ludzkiego, które w warunkach fizjologicznych krąży we krwi, nie należy spodziewać się toksycznego wpływu na reprodukcję, ani działania mutagennego i karcynogenego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:               sodu chlorek  
                              sodu cytrynian dwuwodny

Rozpuszczalnik:   woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Należy używać wyłącznie załączonych zestawów do wstrzykiwań/infuzji, gdyż adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych przyrządów do wstrzykiwań/infuzji może prowadzić do niepowodzenia terapii.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata



Wykazano, że roztwór IMMUNINE wykazuje trwałość chemiczną i fizyczną do 3 godzin, w temperaturze do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji, chyba że sposób sporządzania roztworu wyklucza ryzyko zakażenia mikrobiologicznego (zwalidowane warunki aseptyczne). Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za przechowywanie do momentu użycia odpowiada podający lek. Gotowego roztworu nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

W trakcie podanego okresu ważności, IMMUNINE można przechowywać przez okres 3 miesięcy w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ten okres przechowywania należy odnotować na opakowaniu produktu. Po zakończeniu tego okresu nie wolno ponownie umieszczać IMMUNINE w lodówce, lecz należy go natychmiast zużyć lub wyrzucić.

Warunki przechowywania roztworu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek IMMUNINE zawarty jest w jednodawkowej fiolce z bezbarwnego szkła typu II. Rozpuszczalnik zawarty jest w jednodawkowej fiolce z bezbarwnego szkła typu I. Fiolka z proszkiem zamknięta jest korkiem z gumy chlorobutyłowej. Fiolka z rozpuszczalnikiem zamknięta jest korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej.

##### ***Zawartość opakowania:***

- 1 fiolka z IMMUNINE 600 IU
- 1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
- 1 igła dwustronna
- 1 igła odpowietrzająca
- 1 igła z filtrem
- 1 igła jednorazowego użytku
- 1 strzykawka jednorazowego użytku (5 ml)
- 1 zestaw do infuzji

Wielkość opakowania: 1 x 600 j.m.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy używać wyłącznie załączonych zestawów do wstrzykiwań/infuzji.

IMMUNINE należy poddać rekonstytucji bezpośrednio przed podaniem. Roztwór należy następnie niezwłocznie zużyć (produkt nie zawiera środków konserwujących). Przed podaniem należy ocenić wzrokowo, czy produkt po rekonstytucji nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

Przed i po infuzji IMMUNINE zaleca się przepłukać wspólny dostęp żylny izotonicznym roztworem soli fizjologicznej.

## Rekonstrukcja proszku w celu przygotowania roztworu do wstrzykiwań

Stosować zasady aseptyki!

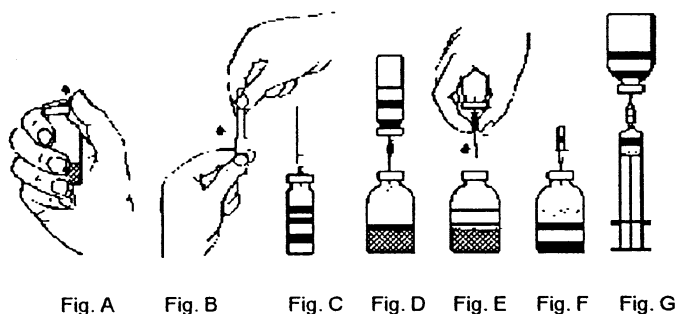
1. Ogrzać zamkniętą fiolkę z rozpuszczalnikiem (wodą do wstrzykiwań) do temperatury pokojowej (max. +37°C).
2. Usunąć ochronne wieczka z fiolek z proszkiem i z rozpuszczalnikiem (fig. A) i zdezynfekować powierzchnie gumowych korków obu fiolek.
3. Przekręcić i ściągnąć osłonkę ochronną z krótszego końca igły dwustronnej. Wkłuć odsłoniętą igłę w gumowy korek fiolki z rozpuszczalnikiem (fig. B i C).
4. Usunąć osłonkę z drugiego końca igły dwustronnej, uważając, aby nie dotknąć odsłoniętego końca igły.
5. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem nad fiolkę z proszkiem i przebić końcem igły gumowy korek fiolki z proszkiem (fig. D). Próżnia wciągnie rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
6. Rozłączyć obie fiolki, wyciągając igłę dwustronną z fiolki z proszkiem (fig. E). Fiolkę z proszkiem lekko obracać w celu przyspieszenia rozpuszczania proszku.
7. Po całkowitym rozpuszczeniu proszku wkłuć igłę odpowietrzającą (fig. F), powstała piana opadnie. Następnie usunąć igłę odpowietrzającą.

## Podawanie roztworu we wstrzyknięciu/ infuzji

Stosować zasady aseptyki!

1. Przekręcić i ściągnąć osłonkę ochronną z jednego końca załączonej igły z filtrem i dołączyć igłę do sterylnej strzykawki jednorazowego użytku. Pobrać roztwór z fiolki do strzykawki (fig. G).
2. Odłączyć igłę z filtrem od strzykawki i powoli wstrzykiwać roztwór dożylnie (maksymalna szybkość podawania 2 ml/min) używając załączonego zestawu do infuzji z igłą motylkową (lub załączonej jednorazowej igły).

Przy podawaniu w postaci infuzji należy używać jednorazowego zestawu do infuzji z odpowiednim filtrem.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14541

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 marca 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 października 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2022