

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «15» июня 2021 г.  
№ N039910  
N039911

## **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

### **Торговое наименование**

Иммунин

### **Международное непатентованное название**

нет

### **Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 600, 1200 МЕ (флаконы) в комплекте с растворителем – вода для инъекций (флаконы) 5 мл – для 600 МЕ и 10 мл – для 1200 МЕ и набором для введения

### **Фармакотерапевтическая группа**

Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Факторы свертывания крови. Фактор свертывания крови IX. Код АТХ В02BD04

### **Показания к применению**

- лечение и профилактика кровотечений у взрослых и детей старше 6 лет с гемофилией В (врожденный дефицит фактора свертывания крови IX).

### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

#### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу препарата  
- ДВС-синдром и/или гиперфибринолиз  
- аллергия на гепарин или гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе  
При развитии таких противопоказаний в ходе лечения препарат Иммунин можно вводить только в случае угрожающих жизни кровотечений.

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

***Гиперчувствительность***

При применении Иммунина возможно возникновение аллергических реакций гиперчувствительности. Иммунин содержит следы человеческого белка, отличающегося от фактора свертывания IX.

При появлении симптомов гиперчувствительности необходимо прервать лечение и обратиться к врачу.

Пациенты и/или ухаживающие за больными должны быть информированы о ранних признаках реакций повышенной чувствительности, включая крапивницу, генерализованную сыпь, чувство стеснения в груди, свистящее дыхание, снижение артериального давления и анафилаксию.

В случае развития анафилактического шока необходимо применять современные стандартные методы противошоковой терапии.

### Ингибиторы

При повторном лечении препаратами человеческого фактора свертывания IX пациентам необходимо регулярно проводить соответствующее лабораторное обследование с целью выявления возможного развития нейтрализующих антител (ингибиторов), определяемых в единицах Бетезда (БЕ).

Если не удастся достичь ожидаемого уровня активности фактора IX в плазме, или кровоточивость не купируется введением соответствующей дозы препарата, необходимо провести исследование на наличие ингибиторов к фактору IX. У пациентов с высокими уровнями ингибиторов терапия фактором IX может оказаться неэффективной и следует рассмотреть другие возможности терапии. Ведение таких пациентов должно проводиться врачами, имеющими опыт лечения больных гемофилией или в специализированных центрах по лечению гемофилии.

В литературе имеются сообщения о взаимосвязи между развитием ингибиторов к фактору IX и возникновением аллергических реакций. Поэтому пациенты с аллергическими реакциями должны проверяться на наличие ингибиторов. Необходимо отметить, что пациенты с ингибиторами к фактору IX при повторном введении фактора IX имеют повышенный риск развития анафилаксии.

Ввиду наличия риска возникновения аллергических реакций при применении концентратов фактора IX, первые введения фактора IX следует проводить по назначению лечащего врача под медицинским наблюдением для оказания надлежащей медицинской помощи в случае развития аллергических реакций.

### Тромбоэмболия, ДВС-синдром, фибринолиз

Поскольку применение фактора IX было исторически связано с развитием тромбоэмболических осложнений, причем с более высоким риском для

низкоочищенных препаратов, применение препаратов, содержащих фактор IX, у пациентов с признаками фибринолиза и у пациентов с ДВС-синдромом может представлять потенциальную опасность.

В связи с наличием потенциального риска тромбозмболических осложнений, при введении Иммунина пациентам с заболеваниями печени, тромбофилией, пациентам с повышенной свертываемостью крови, пациентам со стенокардией, сердечно-сосудистыми заболеваниями или острым инфарктом миокарда, пациентам в послеоперационном периоде, недоношенным новорожденным, новорожденным или пациентам с риском тромботических явлений или ДВС-синдромом следует проводить клиническое наблюдение с целью выявления ранних признаков тромбоза и коагулопатии потребления с проведением соответствующего лабораторного обследования. В каждом из этих случаев ожидаемую пользу от лечения Иммунином следует сопоставить с риском развития таких осложнений.

При подозрении на ДВС терапия Иммунином должна быть немедленно прекращена.

#### *Вирусная безопасность*

- При использовании медицинских препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, используются стандартные меры предотвращения инфицирования, включая отбор доноров путем обследования и лабораторного скрининга индивидуальных доз плазмы и плазменных пулов на специфические маркеры инфекций и использование эффективных производственных этапов инактивации или удаления вирусов.

При использовании медицинских препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, невозможно полностью исключить риск передачи инфекционных заболеваний. Это относится и к патогенам неизвестного происхождения, новых вирусов и других патогенов.

- Эффективность таких технологий подтверждена для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, гепатит В (HBV), и гепатит С (HCV) и для безоболочечного вируса гепатита А (HAV).

-Применяемые технологии по удалению и инактивации могут быть ограниченно эффективны в отношении некоторых безоболочечных вирусов, таких, например, как парвовирус В19. Инфекция парвовирусом В19 может быть опасна для беременных женщин (инфицирование плода) и пациентов с иммунодефицитом или повышенным распадом эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

-Пациентам, получающим терапию концентратами факторов свертывания крови, рекомендуется вакцинация против гепатита А и В.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

В настоящее время фармакологические взаимодействия с другими лекарственными препаратами неизвестны.

Как и любой из концентратов факторов, Иммунин не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Следует использовать только входящий в комплект набор для введения, поскольку лечение может оказаться неэффективным вследствие адсорбции человеческого фактора свертывания на внутренних поверхностях некоторых изделий для инъекций или инфузий.

В интересах пациентов при введении препарата Иммунин рекомендуется каждый раз фиксировать название и номер серии препарата.

### ***Специальные предупреждения***

#### ***Содержание натрия***

Количество натрия (Na<sup>+</sup>) в максимальной суточной дозе препарата может превышать 200 мг, что может представлять опасность для лиц, находящихся на гипосолевой диете.

#### ***Применение в педиатрии***

Безопасность применения Иммунина в группе пациентов от 6 до 12 лет и старше 12 летнего возраста такая же, как и безопасность у взрослых.

#### ***Во время беременности или лактации***

Учитывая, что гемофилия В у женщин возникает редко, нет данных о применении фактора IX при беременности и грудном вскармливании. Поэтому фактор IX следует использовать при беременности и в период лактации только при наличии строгих показаний. Эффекты Иммунина на фертильность не установлены.

#### ***Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами***

Влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами не отмечено.

### **Рекомендации по применению**

#### ***Режим дозирования***

Дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от степени дефицита фактора IX, локализации и интенсивности кровотечения, а также от клинического состояния пациента.

Количество вводимого фактора IX выражается в Международных Единицах (МЕ) активности, установленных относительно международного стандарта ВОЗ для препаратов фактора IX, действующего в настоящий момент.

Активность фактора IX в плазме выражается либо в процентах (относительно нормальной человеческой плазмы), либо в Международных Единицах (относительно международного стандарта для концентратов фактора IX).

Одна Международная Единица (МЕ) активности фактора IX эквивалентна активности фактора IX, содержащегося в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

*Лечение при необходимости*

Расчет необходимой дозы фактора IX основан на эмпирическом наблюдении, с учетом, что введение одной МЕ фактора IX на килограмм массы тела повышает активность фактора IX в плазме на 1.1% от нормального уровня у пациентов от 12 лет и старше.

Необходимая доза рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Необходимая доза} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение уровня фактора IX (\%)} \times 0.9$$

При расчете количества вводимого препарата и определении частоты введений всегда необходимо ориентироваться на клиническую эффективность в каждом конкретном случае. Препараты фактора IX редко требуют введения чаще, чем один раз в день.

При нижеупомянутых случаях кровотечения, активность фактора IX не должна опускаться нижеуказанного уровня в плазме (% от нормы или МЕ/дл) в соответствующий период.

При расчете доз при эпизодах кровотечения и хирургических вмешательствах можно руководствоваться следующей таблицей:

Тип кровотечения или хирургического вмешательства	Необходимый уровень фактора IX в плазме (% от нормы)	Кратность введения/ длительность терапии
<b>Кровотечения</b>		
Начинающиеся гемартрозы, мышечные кровоизлияния или кровотечения в полости рта	20-40	Повторять каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного купирования кровоточивости, что оценивается по болевому синдрому, или до заживления раны.
Обширные гемартрозы, мышечные кровоизлияния или гематомы	30-60	Повторять инфузию каждые 24 часа в течение 3-4 дней или более до исчезновения болей и восстановления подвижности.

Угрожающие жизни кровотечения	60-100	Повторять инфузию каждые 8-24 часов до ликвидации угрозы жизни.
<b>Хирургические вмешательства</b>		
Малые оперативные вмешательства, включая удаление зуба	30-60	Каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления раны.
Обширные хирургические вмешательства	80-100 (до и после операции)	Повторять инфузию каждые 8-24 часа до заживления раны, после чего терапию продолжить в течение минимум 7 дней, поддерживая активность фактора IX на уровне 30-60%.

### *Профилактика*

Для долговременной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии В обычно назначают дозы от 20 до 40 МЕ фактора IX /кг массы тела с интервалом введения от 3-х до 4-х дней.

В некоторых случаях, особенно у молодых пациентов, могут быть необходимы более короткие интервалы между введениями или более высокие дозы.

В ходе лечения рекомендуется проводить определение уровня фактора IX для проверки правильности подбора дозы и частоты повторных инфузий. В частности, тщательный мониторинг заместительной терапии посредством анализа на свертываемость (активность фактора IX в плазме) необходим в случае обширных хирургических вмешательств. Отдельные пациенты могут по-разному реагировать на фактор IX, при этом у них могут наблюдаться разные уровни восстановления фактора IX и разные периоды полувыведения.

*Данные о применении Иммунина в педиатрической практике описаны в разделе «Побочные действия» в новом подразделе «Специальные группы пациентов» и в разделе «Фармакокинетика».* Основываясь, на доступных клинических данных, назначение Иммунина может быть рекомендовано пациентам старше 12 лет. В группе пациентов от 6 до 12 лет нет достаточных клинических данных для предоставления рекомендаций по дозированию.

### *Метод и путь введения*

*Препарат предназначен только для внутривенного применения.*

Не рекомендуется вводить препарат со скоростью более 2 мл/мин.

### **Приготовление раствора препарата**

Следует использовать только входящий в комплект набор для инъекций/инфузий.

Иммунин подлежит растворению строго непосредственно перед введением. Приготовленный раствор должен быть незамедлительно использован (препарат не содержит консервантов). Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Мутный раствор или раствор с включениями не должен использоваться. Любой неиспользованный остаток раствора должен быть соответствующим образом уничтожен.

Желательно до и после введения препарата промывать общий венозный доступ изотоническим раствором.

*Приготовление раствора концентрата:*

Приготовление раствора должно проводиться при строгом соблюдении правил асептики!

1. Нагрейте закупоренный флакон с растворителем (вода для инъекций) до комнатной температуры (максимально до 37°C).
2. Удалите защитные колпачки с флаконов с лиофилизатом и растворителем (рис. А) и продезинфицируйте резиновые пробки обоих флаконов.
3. Удалите защитную упаковку с одного конца прилагаемой иглы-переходника, поворачивая и потягивая ее (рис. В). Свободный конец иглы введите в резиновую пробку флакона с растворителем (рис. С).
4. Осторожно снимите защитную упаковку с другого конца иглы-переходника, не касаясь открытого конца.
5. Переверните флакон с растворителем, поместите его над флаконом с лиофилизатом и введите свободный конец иглы в этот флакон через резиновую пробку (рис D). Растворитель будет перетекать во флакон с лиофилизатом под действием вакуума.
6. Разъедините флаконы, вынув иглу-переходник из флакона с лиофилизатом (рис. Е). Слегка встряхните или поворачивайте флакон с лиофилизатом для ускорения растворения.
7. После полного растворения лиофилизата введите во флакон прилагаемую воздуховодную иглу (рис. F), и вся пена осядет. Удалите воздуховодную иглу.

Химическая и физическая стабильность готового раствора составляет 6 часов при комнатной температуре (до 25°C). С микробиологической точки зрения препарат Иммунин следует использовать непосредственно после растворения. Готовый раствор не следует хранить в холодильнике.

*Введение (инфузия):*

1. Снимите защитную упаковку с прилагаемой иглы-фильтра, поворачивая и потягивая ее, и насадите иглу на стерильный одноразовый шприц. Наберите раствор в шприц (рис. G).

2. Снимите иглу-фильтр со шприца и медленно введите раствор внутривенно (максимальная скорость введения - 2 мл/мин) с помощью прилагаемой иглы-«бабочки» для трансфузии (или прилагаемой одноразовой иглы).

При проведении инфузии следует использовать одноразовую систему для инфузии с соответствующим фильтром.

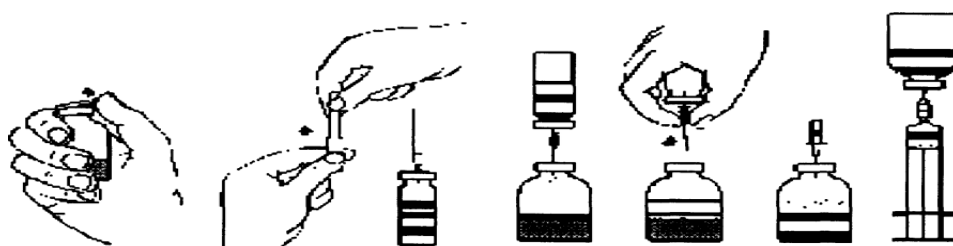


рис. А    рис. В    рис. С    рис. D    рис. Е    рис. F    рис. G

Рисунки А-Г

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Сообщения о симптомах передозировки человеческого фактора свертывания IX отсутствуют.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Лечение необходимо начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения гемофилии.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Редко ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ )*

- першение в горле
- боль в ротоглотке
- кашель (сухой)
- сыпь
- зуд
- лихорадка

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*



- нейтрализующие антитела (ингибиторы) к фактору IX
  - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
  - аллергические реакции
  - анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
  - ангионевротический отек
  - крапивница
  - при наличии ингибиторов
- сывороточная реакция
- реакция гиперчувствительности
  - головная боль
  - беспокойство
  - ощущение покалывания в теле
  - инфаркт миокарда
  - тахикардия
  - снижение артериального давления
  - эпизоды тромбоэмболий (т.е. легочные эмболии, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, тромбоз церебральных артерий)
  - приливы
  - свистящее дыхание
  - одышка
  - тошнота
  - рвота
  - крапивница
  - нефротический синдром<sup>1</sup>
  - чувство жжения и покалывания в месте инфузии
  - летаргия
  - стеснение в груди

#### *Применение в педиатрии*

Применение Иммунина было исследовано в педиатрической популяции с Гемофилией В в группе пациентов от 6 до 12 лет и старше 12 летнего возраста. Безопасность была такой же, как и безопасность у взрослых, принимающих Иммунин.

Применение Иммунина было исследовано в двух наблюдательных исследованиях у детей от 6 летнего возраста и у пациентов от 0-64 летнего возраста с Гемофилией В. Безопасность для детей до 6 лет была схожа с безопасностью для детей свыше 6 лет и у взрослых, применяющих Иммунин.

*Возможные побочные эффекты к концентратам фактора свертываемости крови IX:* парестезия.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Один флакон содержит

*активное вещество* - фактор свертывания крови IX 600 МЕ или 1200 МЕ,  
*вспомогательные вещества*: натрия хлорид, натрия цитрата дигидрат

*Растворитель*: вода для инъекций.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Порошок или ломкая твердая масса белого или бледно-желтого цвета.

Раствор должен быть бесцветным или слегка желтоватым и прозрачным или иметь незначительную опалесценцию и не содержать частиц; видимые механические включения должны отсутствовать.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 600 МЕ или 1200 МЕ помещают во флаконы прозрачного бесцветного стекла вместимостью 20 мл (для 600 МЕ) или 25 мл (для 1200 МЕ), укупоренных резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа flip-off в комплекте с растворителем (вода для инъекций) по 5 мл (для 600 МЕ) и по 10 мл (для 1200 МЕ) во флаконы прозрачного бесцветного стекла, укупоренные резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа flip-off и набором для растворения и введения препарата (игла-переходник, воздуховодная игла, игла-фильтр, одноразовый шприц, игла-«бабочка» для трансфузии, одноразовая игла для инъекций).

1 флакон с препаратом, 1 флакон растворителя, набор для растворения и введения препарата и инструкцию по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

### ***Условия хранения***

При температуре от 2° до 8 °С. Не замораживать!

В пределах указанного срока годности препарат можно хранить при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 3 месяцев. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Бакстер АГ, Вена, Австрия

Индустриештрассе 67

А-1221, Вена, Австрия

[AE.AsiaCaucasus@takeda.com](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Бакстер АГ, Вена, Австрия

Индустриештрассе 67

А-1221, Вена, Австрия

[AE.AsiaCaucasus@takeda.com](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО Такеда Казахстан

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

[AE.AsiaCaucasus@takeda.com](mailto:AE.AsiaCaucasus@takeda.com)