

переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена підписом уповноваженої особи Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

до державного реєстраційного посвідчення № UA/16028/05/12-318 319 25.05.2017

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ІМУНІН 600 МО порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій чи інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Діюча речовина: Фактор коагуляції крові людини ІХ

Кожний флакон з порошком для приготування розчину для ін'єкцій містить номінально 600 МО фактора коагуляції крові людини ІХ.

1 мл розчину ІМУНІН містить приблизно 120 МО фактора коагуляції крові людини ІХ, після відновлення з 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій.

Активність фактора ІХ (МО) визначається, використовуючи одноетапний аналіз згортання крові, наведений в Європейській Фармакопеї.

Виготовляється з плазми крові донорів.

Специфічна активність ІМУНІНУ становить не менше 50 МО фактора ІХ/мг білка.

Повний перелік допоміжних речовин, див. в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій чи інфузій.

Порошок або крихка речовина білого або блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією В (вроджений дефіцит фактора ІХ), віком від 6 років.

ІМУНІН показаний для всіх вікових груп, від дітей у віці старше 6 років до дорослих.

Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати застосування препарату ІМУНІН у дітей молодше 6 років.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має досвід лікування гемофілії.

Дозування

Дозування і тривалість замісної терапії залежать від ступеня недостатності фактора ІХ, локалізації й інтенсивності кровотечі, а також клінічного стану хворого.

Кількість одиниць фактора ІХ, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО), які пов'язані з чинним стандартом ВООЗ для препаратів фактора ІХ. Активність фактора ІХ у плазмі виражається або у відсотках (відносно нормальної людської плазми), або в міжнародних одиницях (відносно міжнародного стандарту для концентратів фактора ІХ в плазмі).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора ІХ еквівалентна кількості фактора ІХ в 1 мл нормальної людської плазми.



Лікування при необхідності

Розрахунок потрібної дози фактора ІХ здійснюється на основі емпірично виявленої залежності, що 1 міжнародна одиниця (МО) фактора ІХ на 1 кг маси тіла збільшує активність фактора ІХ в плазмі приблизно на 1,1 % нормальної активності у пацієнтів віком від 12 років.

Потрібна доза визначається за такою формулою:

$$\text{Потрібна кількість одиниць} = \text{маса тіла (кг)} \times \text{бажане збільшення фактора ІХ (\%)} \text{ (МО/дл)} \times 0,9$$

Кількість препарату, що має вводитися, і частота введення завжди повинні визначатися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку. Препарати фактора ІХ рідко потрібно вводити більше одного разу на день.

У разі появи наступних епізодів кровотечі активність фактора ІХ не повинна опускатися нижче заданого рівня активності в плазмі (у % від нормального рівня або МО/дл) у відповідному періоді.

Наступну таблицю можна використовувати як інструкцію з вибору дози при кровотечах і хірургічних операціях:

Ступінь кровотечі/ тип хірургічної операції	Потрібний рівень фактора ІХ (у % від нормального рівня) (МО/дл)	Частота введення доз (години)/тривалість терапії (дні)
Кровотеча		
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині	20-40	Повторюйте інфузії кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не припиниться кровотеча (про що буде свідчити послаблення болю) або не буде досягнуто загоювання.
Більший гемартроз, м'язова кровотеча або гематома	30-60	Повторюйте інфузії кожні 24 години протягом 3-4 днів або більше, поки не буде усунений біль чи гостра недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча	60-100	Повторюйте інфузії кожні 8-24 години, поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічна операція		
Мала операція, включаючи видалення зуба	30-60	Кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Велика операція	80-100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години, поки не буде досягнуто адекватне загоювання рани, після чого потрібно продовжувати терапію не менше 7 днів для підтримання активності фактора ІХ на рівні 30-60%.

Профілактика

Для довготривалої профілактики кровотеч у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В зазвичай призначають дози від 20 до 40 МО фактору ІХ /кг маси тіла з інтервалом введення від 3-х до 4-х діб.

Іноді, особливо молодим пацієнтам, можуть бути необхідні коротші інтервали між введеннями або більш високі дози.



У ході лікування рекомендується визначити рівні фактора IX в плазмі і використовувати їх значення при визначенні потрібної дози і частоти повторних інфузій. Зокрема, у випадку великої хірургічної операції обов'язково потрібно точно контролювати замісну терапію за допомогою аналізу коагуляції (активності фактора IX у плазмі). Різні пацієнти можуть мати різну відповідь на фактор IX, досягаючи різних рівнів відновлення *in vivo* і демонструючи різні рівні напіввиведення.

Дитяча популяція

Доступні педіатричні дані описані в розділі «4.8 Побічні реакції» під новим підрозділом «Особлива група пацієнтів» і в розділі «5.2 Фармакокінетичні властивості».

На основі наявних клінічних даних рекомендація по дозуванню для педіатричних пацієнтів, може бути зроблена для пацієнтів старше 12 років. У віковій групі від 6 років до 12 років наявні клінічні дані не є достатніми для забезпечення рекомендації щодо дозування.

Спосіб застосування

Препарат потрібно вводити внутрішньовенно. Рекомендується, щоб швидкість інфузії не перевищувала 2 мл на хвилину.

Інструкції щодо розчинення лікарського засобу перед введенням дивіться в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) і/або гіперфібриноліз.
- Встановлена алергія до гепарину або індукована гепарином тромбоцитопенія в анамнезі.

У разі виявлення цих станів під час відповідного лікування препарат ІМУНІН можна вводити лише у разі кровотеч, що загрожують життю.

4.4 Спеціальні застереження та особливі застережні заходи при застосуванні

Реакції підвищеної чутливості

Можливі алергічні реакції підвищеної чутливості при застосуванні препарату ІМУНІН. Препарат містить слідові кількості інших білків, окрім фактора IX.

При виявленні цих симптомів пацієнтам потрібно рекомендувати негайно припинити застосування препарату і звернутися до лікаря.

Пацієнтам і/або доглядачам за ними потрібно повідомити про ранні ознаки реакцій підвищеної чутливості, у тому числі шкірний висип, загальну кропив'янку, стиснення у грудях, свистяче дихання, гіпотензію та анафілаксію.

У разі шоку, слід дотримуватися діючих медичних стандартів для шокової терапії.

Інгібітори

Після повторного лікування препаратами фактора коагуляції крові IX пацієнтів потрібно контролювати щодо розвитку нейтралізуючих антитіл (інгібіторів), які кількісно визначаються в одиницях Бетезда (БО) за допомогою відповідних біологічних аналізів.

Якщо не вдається досягти очікуваного рівня активності фактора IX у плазмі крові або якщо кровотеча не контролюється при застосуванні відповідної дози препарату, слід провести аналіз, щоб визначити присутність інгібітору фактора IX. У пацієнтів з високим титром інгібіторів терапія фактором IX може виявитися неефективною, і слід розглянути інші можливості терапії. Ведення таких пацієнтів повинно проводитися лікарями, які мають досвід лікування хворих на



гемофілію. У такому разі потрібно проконсультуватися з фахівцями спеціалізованого центру гемофілії.

Опубліковано повідомлення про взаємозв'язок між розвитком інгібіторів до фактора IX і виникненням алергічних реакцій. Тому пацієнтів з алергічними реакціями потрібно перевіряти на наявність інгібіторів. Необхідно відзначити, що пацієнти з інгібіторами фактора IX при повторному введенні фактора IX мають підвищений ризик розвитку анафілаксії.

Зважаючи на наявність ризику виникнення алергічних реакцій при застосуванні концентратів фактора IX, перші введення фактора IX слід проводити за призначенням лікаря під медичним спостереженням для надання належної медичної допомоги у разі розвитку алергічних реакцій.

Тромбоемболія, ДВЗ-синдром, фібриноліз

Оскільки застосування концентратів фактора IX було історично пов'язано з розвитком тромбоемболічних ускладнень, причому з більш високим ризиком для препаратів з низьким ступенем очищення, застосування препаратів, що містять фактор IX, для пацієнтів з ознаками фібринолізу і пацієнтів з ДВЗ-синдромом може становити потенційну небезпеку.

У зв'язку з потенційним ризиком тромботичних ускладнень при введенні цього препарату пацієнтам із захворюваннями печінки, тромбофілією, гіперкоагуляцією, стенокардією, ішемічною хворобою серця чи гострим інфарктом міокарда, пацієнтам у післяопераційному періоді, недоношеним і новонародженим, пацієнтам з ризиком тромботичних явищ або ДВЗ-синдромом слід проводити клінічне спостереження з метою виявлення ранніх ознак тромбозу і виснажливості коагулопатії споживання з проведенням відповідних лабораторних аналізів. У кожному з цих випадків очікувану користь від лікування препаратом ІМУНІН слід зіставити з ризиком розвитку таких ускладнень.

При підозрі на ДВЗ-синдром терапію препаратом ІМУНІН необхідно негайно припинити.

Противірусна безпека

- При застосуванні лікарських препаратів з крові або плазми крові людини вживають стандартних заходів, спрямованих на запобігання передачі пацієнтам збудників інфекції. До них належать відбір донорів, перевірка окремих порцій і пулів плазми за маркерами інфекцій, вжиття ефективних виробничих заходів для інактивації/знищення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна цілком виключити можливість передачі збудників інфекції, у тому числі невідомих або нових на сьогодні вірусів та інших патогенів.
- Заходи, що вживаються, вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для необолонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А.
- Заходи, що вживаються, можуть мати обмежену ефективність щодо необолонкових вірусів, таких як парвовірус В19. Інфікування парвовірусом В19 може бути серйозним для вагітних (інфікування плода) і пацієнтів з імунодефіцитом або підвищеним еритропоезом (наприклад з гемолітичною анемією).
- Потрібно розглянути питання проведення вакцинації (від гепатиту А і В) пацієнтам, яким регулярно/повторно застосовують препарати отриманого з плазми крові людини фактора IX.

Застереження щодо застосування

Вміст натрію

ІМУНІН 600 МО містить розрахункову кількість 20 мг натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які перебувають на низьконатрієвій дієті.



Настійно рекомендується записувати назву і номер серії препарату щоразу при введенні пацієнту препарату ІМУНІН з метою встановлення зв'язку між пацієнтом і серією препарату.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження щодо взаємодії не проводились і препаратом ІМУНІН.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Дослідження впливу фактора ІХ на репродуктивну функцію тварин не проводилися. Частота захворювань жінок на гемофілію В низька; немає досвіду застосування фактора ІХ вагітним та жінкам, які годують груддю. Тому фактор ІХ слід застосовувати під час вагітності і годування груддю, лише якщо це чітко показано.

Вплив препарату ІМУНІН на фертильність не встановлений.

Що стосується ризику інфекції парвовіруса В19 см дивіться застереження під заголовком Противірусна безпека в розділі 4.4.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Не спостерігалось ніяких впливів на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Підвищена чутливість або алергічні реакції, до яких можуть належати ангіоневротичний набряк, пекучий і гострий біль у місці інфузії, озноб, припливи, загальна кропив'янка, головний біль, висип, гіпотензія, летаргія, нудота, неспокій, тахікардія, стиснення у грудях, поколювання, блювання і свистяче дихання, нечасто спостерігалися у пацієнтів, які проходили лікування препаратами з вмістом фактора ІХ.

У деяких випадках ці реакції прогресували до тяжкої анафілаксії, і спостерігалися вони у тісному часовому зв'язку з розвитком інгібіторів фактора ІХ (див. також розділ 4.4).

Повідомлялося про розвиток нефротичного синдрому при спробі проведення процедури індукції імунної толерантності у хворих на гемофілію В з інгібіторами фактора ІХ і алергічними реакціями в анамнезі.

У рідкісних випадках може підвищитися температура.

У хворих на гемофілію В можуть розвинути нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора ІХ (див. також розділ 4.4). У разі появи таких інгібіторів цей стан проявляється у недостатній клінічній відповіді. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого гемофілічного центру.

Існує потенційний ризик розвитку тромбоемболічних епізодів у відповідь на введення препаратів фактора ІХ, причому цей ризик вищий у препаратів з низьким ступенем очищення. При застосуванні препаратів фактора ІХ низького ступеня очищення відзначались випадки інфаркту міокарда, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром), венозного тромбозу та легеневої емболії. Застосування препаратів високого ступеня очищення рідко призводить до таких побічних ефектів.

Інформація про противірусну безпеку наведена у розділі 4.4.



Табличний список побічних реакцій

Таблиця представлена нижче, складена відповідно до класифікації MedDRA щодо класів систем органів (КСО і рівня переважних термінів).

Наведені у таблиці 3 небажані реакції взяті зі звітів за результатами шести клінічних досліджень, проведених з використанням препарату ІМУНІН за участю 197 суб'єктів, а також за результатами післяреєстраційного контролю.

Частота небажаних ефектів оцінювалася з використанням таких критеріїв: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (частоту не можна встановити з наявних даних).

Стандарт MedDRA Клас системи органів	Побічні реакції	Частота
РОЗЛАДИ КРОВОНОСНОЇ ТА ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМ	Інгібування фактору IX	Невідома
	Дисеміноване внутрішньосудинне згортання	Невідома
РОЗЛАДИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ	Алергічна реакція	Невідома
	Анафілактичні реакції/ анафілактоїдні реакції	Невідома
	Ангіоневротичний набряк	Невідома
	Висип	Невідома
	<u>При наявності інгібіторів:</u>	Невідома
	Сироваткова хвороба	Невідома
РОЗЛАДИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	Реакція підвищеної чутливості	Невідома
	Головний біль	Невідома
	Неспокій	Невідома
ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ	Поколювання	Невідома
	Інфаркт міокарда	Невідома
СУДИННІ РОЗЛАДИ	Тахікардія	Невідома
	Гіпотензія	Невідома
	Тромбоемболічні епізоди (в т. ч. легенева емболія, венозний тромбоз, артеріальний тромбоз, тромбоз церебральних артерій)	Невідома
РОЗЛАДИ ДИХАННЯ, ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА МЕДІАСТИНАЛЬНІ РОЗЛАДИ	Припливи	Невідома
	Подразнення горла	Нечасті
	Біль у роті і глотці	Нечасті
	Кашель (сухий)	Нечасті
	Свистяче дихання	Невідома
Задишка	Невідома	



Стандарт MedDRA Клас системи органів	Побічні реакції	Частота
ШЛУНКОВО- КИШКОВІ РОЗЛАДИ	Нудота	Невідома
	Бльовання	Невідома
УРАЖЕННЯ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ ТКАНИНИ	Висип	Нечасті
	Свербіж	Нечасті
	Кропив'янка	Невідома
РОЗЛАДИ НИРОК ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ	Нефротичний синдром ¹	Невідома
ЗАГАЛЬНІ РОЗЛАДИ ТА УРАЖЕННЯ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ	Гіпертермія	Нечасті
	Застуда	Невідома
	Печія і гострий біль в місці інфузії	Невідома
	Летаргія	Невідома
	Стиснення в грудях	Невідома

Інгібітори фактора ІХ

У ході проведення клінічних досліджень препарату ІМУНІН інгібітори фактора ІХ виявлені не були. Раніше не ліковані пацієнти для участі у клінічних дослідженнях препарату ІМУНІН залучені не були.

Особлива група пацієнтів

Застосування препарату ІМУНІН досліджувалося у педіатричній групі пацієнтів віком від 6 до 12 років та старше 12 років з гемофілією В. Безпека була подібна до безпеки у дорослих, які застосовували ІМУНІН.

Крім того, застосування препарату ІМУНІН досліджувалося у двох спостережних дослідженнях також у дітей до 6 років і пацієнтів від 0 до 64 років з гемофілією В, відповідно. Безпека у дітей до 6 років була подібною до безпеки у дітей старше 6 років і дорослих, які застосовували ІМУНІН.

Можливі побічні реакції при застосуванні концентратів фактора коагуляції крові людини ІХ: парестезії.

Звітність про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати контролювати баланс користі / ризику лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, включену в Додатку V [заповнюється на національному рівні].

4.9 Передозування

Даних щодо симптомів передозування фактором коагуляції крові людини ІХ немає.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: гемостатичні препарати: фактор коагуляції крові ІХ.

¹ після спроб індукції імунної толерантності



код АТХ: В02ВD04

Фактор ІХ являє собою одноланцюговий глікопротеїн з молекулярною масою близько 68 000 дальтон. Він синтезується в печінці і є вітамін-К-залежним фактором коагуляції. Фактор ІХ активується фактором XIa внутрішнім шляхом коагуляції або комплексом фактор VII/тканинний фактор зовнішнім шляхом коагуляції. Активований фактор ІХ у комплексі з активованим фактором VIII активує фактор X. Активований фактор X перетворює протромбін у тромбін. Під дією тромбіну фібриноген перетворюється у фібрин, який утворює згусток. Гемофілія В є спадковим, пов'язаним зі статтю, порушенням коагуляції крові внаслідок зниженого рівня фактора ІХ і проявляється масивними крововиливами в суглоби, м'язи або внутрішні органи, які відбуваються або спонтанно, або в результаті випадкових травм чи операцій. Замісна терапія підвищує плазмовий рівень фактора ІХ і, таким чином, дає змогу тимчасово відкоригувати дефіцит фактора і знижує тенденцію до кровоточивості.

Педіатрична популяція

Відсутня достатня кількість даних, аби рекомендувати застосування препарату ІМУНІН дітям віком до 6 років.

5.2 Фармакокінетичні властивості

З урахуванням даних, отриманих у ході проведення фази 4 дослідження, середнє значення поступового відновлення (IR) фактора ІХ у раніше лікованих пацієнтів віком від 12 років (n=27) становило 1,1 (\pm 0,27) з діапазоном від 0,6 до 1,7 МО/дл на 1 МО/кг. У цьому ж дослідженні середнє значення IR у раніше лікованих пацієнтів віком до 11 років (n=4) становило 0,9 (\pm 0,12) з діапазоном від 0,8 до 1,1.

Результати дослідження фармакокінетичних параметрів у 26 пацієнтів:

Параметр	Кількість пацієнтів	Середня величина	Стандартне відхилення	95 % довірчий інтервал
Кліренс (мл/год/кг)	26	8,89	2,91	7,72-10,06
Середній час утримання (год)	26	23,86	5,09	1,85-25,88

Біологічний час напіввиведення становить близько 17 годин.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

ІМУНІН є концентратом високого ступеня очищення фактора ІХ, що містить лише сліди фактора II, VII і X. Застосування одноразової дози препарату ІМУНІН на лабораторних тваринах не виявило ніяких ознак для токсикологічного або тромбогенного потенціалу.

Доклінічні дослідження з повторним введенням дози не є інформативними для виконання в зв'язку з гетерологічним характером людських білків у лабораторних тварин.

Так як фактор ІХ являє собою білок людського походження, який, в фізіологічних умовах, циркулює в плазмі, не слід очікувати ні токсичних ефектів на репродуктивну функцію, ні мутагенних і канцерогенних ефектів

6 ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Порошок: Натрію хлорид
Натрію цитрат дигідрат

Розчинник: стерилізована вода для ін'єкцій



6.2 Несумісність

При відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, які згадані в розділі 6.6.

Слід використовувати лише набори для ін'єкцій/інфузії, що входять до комплекту, інакше лікування може закінчитися невдало через адсорбцію фактора коагуляції крові людини IX на внутрішніх поверхнях іншого ін'єкційного/інфузійного обладнання.

6.3 Термін зберігання

2 роки

Хімічна і фізична стабільність розчиненого, готового до використання препарату ІМУНІН становить 3 години при температурі до 25°C. З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно, крім випадків, коли метод відновлення препарату виключає ризик мікробного забруднення (підтверджені асептичні умови). Якщо препарат відразу не використовується, відповідальність за терміни і умови зберігання препарату, готового до використання, покладається на користувача. Розчинений препарат не слід повертати в холодильник.

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (при температурі від 2 до 8°C). Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці, щоб захистити від дії світла.

В межах зазначеного терміну придатності препарат ІМУНІН можна зберігати протягом 3 місяців при кімнатній температурі (не вище 25°C). Запишіть цей період зберігання на упаковці продукту. Після закінчення цього періоду, ІМУНІН не слід повертати в холодильник, але його слід негайно використати або викинути.

Умови зберігання відновленого лікарського засобу дивіться в розділі 6.3.

6.5 Упаковка та її вміст

Порошок ІМУНІН поставляється у флаконі, що містить одну дозу з нейтрального скла гідролітичного класу II. Розчинник поставляється у флаконі, що містить одну дозу з нейтрального скла гідролітичного класу I. Флакони з препаратом закриті пробкою з хлорбутилкаучуку. Флакони з розчинником закриті пробкою з бромбутилкаучуку.

Вміст контейнера:

- 1 флакон з препаратом ІМУНІН 600 МО
- 1 флакон з 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій
- 1 голка-перехідник
- 1 повітропровідна голка
- 1 голка-фільтр
- 1 одноразова голка
- 1 одноразовий шприц (5 мл)
- 1 інфузійний набір

Розмір упаковки: 1 x 600 МО

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та іншому застосуванні

Для розчинення використовувати лише набір для ін'єкцій/інфузії, що входить у комплект. Препарат ІМУНІН слід розчинити лише безпосередньо перед введенням. Розчин слід використати негайно (препарат не містить жодних консервантів). Після розчинення готовий розчин необхідно візуально перевірити на наявність частинок і знебарвлення, перш ніж



розпочинати введення. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовувати розчини препарату, які є каламутними або містять осад.

Рекомендується промити ізотонічним сольовим розчином пристрої венозного доступу перед інфузією препарату ІМУНІН і після цього.

Розчинення порошку для приготування розчину для ін'єкцій

Слід дотримуватися правил асептики!

1. Нагрійте невідкритий флакон з розчинником (стерильною водою для ін'єкцій) до кімнатної температури (не більше 37°C).
2. Зніміть захисні ковпачки з флакона з порошком і флакона з розчинником (рис. А) і продезінфікуйте гумові пробки обох флаконів.
3. Зніміть захисне покриття з одного кінця голки-перехідника, що входить у комплект, повертаючи і потягуючи її. Вільний кінець голки введіть в гумову пробку флакона з розчинником (рис. Б і В).
4. Зніміть захисне покриття з іншого кінця голки-перехідника, не торкаючись відкритого кінця.
5. Переверніть флакон з розчинником над флаконом з порошком, введіть вільний кінець голки в цей флакон через гумову пробку флакона з порошком (рис. Г). Розчинник буде перетікати у флакон з порошком під дією вакууму.
6. Роз'єднаєте флакони, вийнявши голку-перехідник з флакона з порошком (рис. Г). Злегка струсіть або покрутить флакон з порошком для прискорення розчинення.
7. Після повного розчинення порошку введіть у флакон повітровідвідну голку (рис. Д), що входить у комплект, для видалення піни. Вийміть повітровідвідну голку.

Ін'єкція/інфузія:

Слід дотримуватися правил асептики!

1. Зніміть захисну упаковку з голки-фільтра, що входить у комплект, повертаючи і потягуючи її, і насадіть голку на стерильний одноразовий шприц. Наберіть розчин у шприц (рис. Е).
2. Від'єднайте голку-фільтр від шприца і повільно введіть розчин внутрішньовенно (максимальна швидкість ін'єкції 2 мл/хв) за допомогою голки-метелика, що входить у комплект (або одноразової голки, що входить у комплект).

При проведенні інфузії слід використовувати одноразовий набір для інфузії з відповідним фільтром.

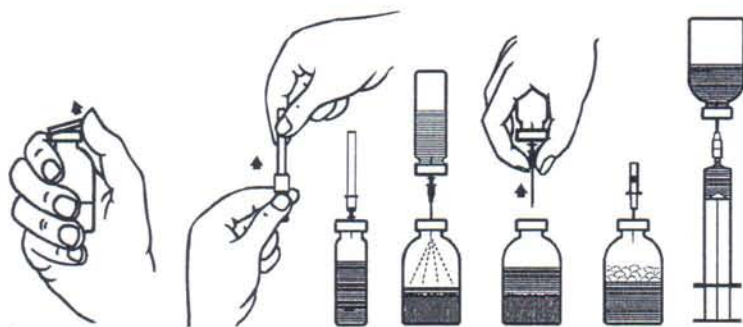


Рис. А Рис. В Рис. С Рис. D Рис. Е Рис. F Рис. G

Будь-який невикористаний препарат або залишки знищити відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО СВДОЦТВА

Заповнюється на національному рівні.

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО СВДОЦТВА



Заповнюється на національному рівні.

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ ОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Заповнюється на національному рівні.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Заповнюється на національному рівні.



переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена підписом уповноваженої особи Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

до державної реєстрації
посвідчення № 340
№ 11A/16028/04/02 р. 344
25.05.2017

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ

ІМУНІН 600 МО

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій чи інфузій
Фактор коагуляції крові людини ІХ

Уважно ознайомтеся з даними, наведеними в листку-вкладиші, до початку застосування лікарського препарату, так як в них міститься важлива для Вас інформація.

- Збережіть цей листок-вкладиш. Можливо, Вам знадобиться перечитати його знову.
- При виникненні подальших питань слід звернутися до Вашого лікаря або фармацевта.
- Це лікарський засіб призначено тільки Вам. Не передавайте його іншим. Це може їм нашкодити, навіть якщо ознаки захворювання у них збігаються з ознаками, які спостерігаються у Вас.
- У випадку розвитку побічних ефектів зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. Звертатися слід і в разі побічних ефектів, не вказаних в цьому листку-вкладиші. Див. Розділ 4:

Інформація, наведена в листку-вкладиші

1. Що таке ІМУНІН і для чого він застосовується
2. Що Вам необхідно знати до початку застосування ІМУНІНУ
3. Як слід застосовувати ІМУНІН
4. Можливі побічні ефекти
5. Як слід зберігати ІМУНІН
6. Вміст упаковки і інша інформація

1. Що таке ІМУНІН і для чого він застосовується

ІМУНІН – це концентрат фактора коагуляції крові ІХ. Він замінює фактор ІХ, який відсутній або не функціонує належним чином при гемофільії В. Гемофільія В є спадковим, пов'язаним зі статтю, порушенням коагуляції крові внаслідок знижених рівнів фактора ІХ. Це призводить до масивних крововиливів в суглоби, м'язи та внутрішні органи, які відбуваються або спонтанно, або в результаті випадкових травм чи операцій. Застосування ІМУНІНУ дає змогу тимчасово відкоригувати дефіцит фактора і знижує тенденцію до кровоточивості.

ІМУНІН застосовується для лікування і профілактики кровотеч у пацієнтів з вродженою гемофільією В.

ІМУНІН показаний для всіх вікових груп, від дітей у віці старше 6 років до дорослих. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати застосування препарату ІМУНІН у дітей молодше 6 років.

2. Що Вам необхідно знати до початку застосування ІМУНІНУ

Не слід застосовувати ІМУНІН

- Якщо у Вас алергія на фактор коагуляції крові людини ІХ або будь-який з інших інгредієнтів цього лікарського засобу (перераховані в розділі 6).
- Якщо у вас стан, який називається **коагулопатія споживання** (також відомий як синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром)). Це стан, що загрожує життю, при якому відбувається надмірне згортання крові з вираженим утворенням тромбів в кровоносних судинах.
- Якщо у Вас стан, який називається **гіперфібринолізом**. Гіперфібриноліз присутній, коли згортання крові знижується, тому що важлива речовина згортання крові фібрин розкладається.



- Якщо у Вас виявлена алергія на гепарин або у Вас встановлене аномальне зменшення числа еритроцитів, які беруть участь у формуванні згустків крові, що обумовлено введенням гепарину (**індукована гепарином тромбоцитопенія**).

Після відповідного лікування цих станів, ІМУНІН слід застосовувати лише у разі кровотеч, що загрожують життю.

Особливості застосування та запобіжні заходи

Перед застосуванням ІМУНІНУ слід проконсультуватися з Вашим лікарем або фармацевтом

Коли виникають алергічні реакції:

Існує рідкісна можливість того, що у Вас можуть виникнути серйозна, раптова алергічна реакція (анафілактичний реакція) на ІМУНІН.

Негайно зупиніть інфузію та зверніться до лікаря, якщо у Вас спостерігаються які-небудь з наступних симптомів. Вони можуть бути ознаками анафілактичного шоку і вимагають негайного надання невідкладної допомоги.

- почервоніння шкіри
- висип
- формування рубців на шкірі (кропив'янка)
- свербіж по всьому тілу
- набряк губ і язика
- утруднене дихання (задишка)
- порушення вдихання і/або видихання через звуження дихальних шляхів (хрипи)
- стиснення в грудях
- загальне нездужання
- запаморочення
- зниження артеріального тиску
- втрата свідомості

Коли потрібний моніторинг:

- Ваш лікар буде перевіряти Вашу кров регулярно, щоб гарантувати, що поточна доза відповідна і що Ваша кров отримує достатню кількість фактора ІХ.
- Для того, щоб розпізнати можливі ускладнення Ваш лікар буде стежити за Вами з особливою ретельністю
 - якщо Ви отримуєте високі дози препарату ІМУНІН;
 - якщо Ви схильні до тромбозу. В цьому випадку Ви також отримаєте більш низькі рівні фактора ІХ, активної речовини препарату ІМУНІН.

Коли кровотеча продовжується:

- Якщо кровотеча не контролюється препаратом ІМУНІН, **будь ласка, повідомте про це Вашого лікаря негайно**. У Вас, можливо, розвинулись інгібітори до фактора ІХ. Інгібітори до фактора ІХ представляють собою антитіла в крові, які нейтралізують дію фактора ІХ. Це знижує ефективність препарату ІМУНІН в лікуванні кровотеч. Ваш лікар проведе необхідні тести, щоб підтвердити це.
- Існує можливий зв'язок між появою інгібіторів до фактора ІХ і алергічними реакціями. Пацієнти з інгібіторами до фактора ІХ можуть мати підвищений ризик раптових і важких алергічних реакцій (анафілаксії). Тому пацієнтів, у яких розвивається алергічна реакція, слід перевірити на присутність інгібітора до фактора ІХ.

Інформація з безпеки щодо трансмісивних агентів

Коли лікарські засоби виготовлені з людської крові або плазми вживають певних заходів, спрямованих на запобігання передачі пацієнтам інфекції. До них відносяться:

- ретельний відбір донорів крові та плазми, щоб переконатися, що донори з ризиком передачі інфекції виключені



- тестування кожної порції і пулів плазми на наявність ознак вірусу/інфекції
- включення етапів в обробці крові або плазми, які можуть інактивувати або знищити віруси.

Незважаючи на ці заходи, при введенні лікарських препаратів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна цілком виключити можливість передачі збудників інфекції. Це також стосується будь-яких невідомих або нових на сьогодні вірусів та інших типів інфекцій.

Заходи, що вживаються, вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для необолонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А.

Заходи, що вживаються, можуть мати обмежену ефективність щодо необолонкових вірусів, таких як парвовірус В19 [вірус, який викликає почервоніння шкіри (інфекційна еритема)].

Інфікування парвовірусом В19 може бути серйозним для вагітних (інфікування плода) і пацієнтів з імунодефіцитом або які мають деякі види анемії (наприклад, серповидно-клітинну анемію або гемолітичну анемію).

Ваш лікар може рекомендувати Вам розглянути питання проведення вакцинації від гепатиту А і В якщо Ви регулярно/повторно застосовуєте препарати з плазми крові людини.

Настійно рекомендується записувати назву і номер серії препарату щоразу при введенні пацієнту препарату ІМУНІН з метою встановлення зв'язку між пацієнтом і серією препарату.

Діти

Є недостатньо даних, щоб рекомендувати застосування препарату ІМУНІН у дітей молодше 6 років.

Інші лікарські засоби і ІМУНІН

Повідомте свого лікаря або фармацевта в разі, якщо Ви приймаєте, недавно приймали або повинні приймати будь-які інші лікарські засоби.

Немає ніяких відомостей про взаємодію препарату ІМУНІН з іншими лікарськими засобами.

Фертильність, лактація і вагітність

Частота захворювань жінок на гемофілію В дуже низька. Тому на сьогоднішній день немає досвіду застосування препарату ІМУНІН вагітним та жінкам, які годують груддю. Так само немає досвіду щодо впливу препарату ІМУНІН на фертильність.

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, підозрюєте вагітність або плануєте вагітність, зверніться за консультацією до свого лікаря або фармацевта до початку застосування даного лікарського засобу. Ваш лікар визначить, чи можете Ви застосовувати препарат ІМУНІН під час вагітності та годування груддю.

Керування транспортними засобами та управління механізмами

Ніяких впливів на керування транспортними засобами і управління механізмами не спостерігалось.

ІМУНІН містить хлорид натрію і цитрат натрію

ІМУНІН 600 МО містить 20 мг натрію на флакон (розрахункова кількість). Це слід враховувати пацієнтам, які перебувають на низьконатрієвій дієті.

3. Як слід застосовувати ІМУНІН



Ваше лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має досвід лікування гемофілії В.

Ваш лікар визначить відповідну дозу для Вас. Він/вона розрахує дозу відповідно до Ваших конкретних потреб. Будь ласка, зверніться до свого лікаря, якщо у вас є враження, що ефект від препарату ІМУНІН є занадто сильним або занадто слабким.

Застосування у дітей

Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати застосування препарату ІМУНІН у дітей молодше 6 років.

Моніторинг лікарем

Ваш лікар буде проводити відповідні лабораторні аналізи через регулярні проміжки часу, щоб переконатися, що у Вас є достатня кількість фактора ІХ в крові. Це особливо важливо у випадку великої хірургічної операції при загрозовій для життя кровотечі.

Пацієнти з розвитком інгібіторів

Якщо не вдається досягти очікуваного рівня активності фактора ІХ у крові або якщо кровотеча не контролюється при застосуванні відповідної дози препарату, можуть бути присутні інгібітори. Ваш лікар проведе відповідні аналізи, щоб визначити присутність інгібіторів фактора ІХ. У разі розвитку інгібітора, потрібно проконсультуватися з фахівцями спеціалізованого центру гемофілії.

Якщо у Вас розвинулись інгібітори фактора ІХ, Вам може знадобитися більша кількість препарату ІМУНІН, щоб зупинити кровотечу. Якщо кровотечу не можна контролювати навіть тоді, Ваш лікар розгляне альтернативний препарат. Не слід збільшувати дозування препарату ІМУНІН для контролю кровотечі без консультації з лікарем.

Частота застосування

Ваш лікар пояснить Вам, як часто і в яких інтервалах слід застосовувати препарат ІМУНІН. Він зробить це для Вас особисто, в залежності від Вашої реакції на препарат ІМУНІН.

Шлях та/або спосіб введення

Препарат ІМУНІН **повільно** вводять у вену (внутрішньовенно) після приготування розчину за допомогою розчинником, який додається.

ІМУНІН не слід змішувати з іншими лікарськими засобами перед застосуванням. Це може привести до зниження ефективності і безпеки препарату.

Будь ласка, ретельно дотримуйтесь вказівок лікаря.

Швидкість введення залежить від Вашого рівня комфорту і не повинна перевищувати 2 мл в хвилину.

- Використовуйте лише набір для внутрішньовенного введення, що входить у комплект, тільки доданий набір адміністрування. Якщо використовуються інші набори для ін'єкцій, ІМУНІН може прилипнути до внутрішньої частини інфузійного набору, що може привести до неправильного дозування.
- Якщо Ви також приймаєте інші лікарські засоби шляхом венозної катетеризації, цей пристрій венозного доступу **необхідно** промити відповідним розчином, наприклад, фізіологічним сольовим розчином, **до і після** введення ІМУНІНУ.
- Препарат ІМУНІН слід розчинити лише безпосередньо перед введенням, **потім розчин слід використати негайно**. (Розчин не містить консервантів).
- Розчин для ін'єкцій прозорий або злегка молочного кольору (опалесцентний). Не використовуйте розчини, які є більш каламутні або мають видимі частки.



- Утилізуйте невикористаний розчинений препарат відповідним чином.

Розчинення порошку для приготування розчину для ін'єкцій

Постарайтесь приготувати розчин в умовах чистоти та стерильності, наскільки це можливо!

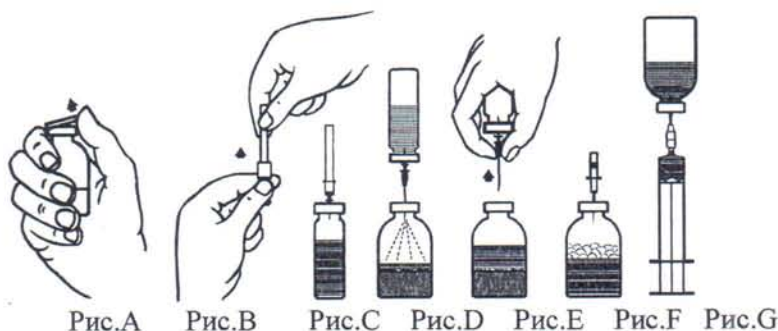
1. Нагрійте невідкритий флакон з розчинником (стерильною водою для ін'єкцій) до кімнатної температури (не більше 37°C).
2. Зніміть захисні ковпачки з флакона з порошком і флакона з розчинником (рис. А) і продезінфікуйте гумові пробки обох флаконів.
3. Зніміть захисне покриття з одного кінця голки-перехідника, що входить у комплект, повертаючи і потягуючи її. Вільний кінець голки введіть в гумову пробку флакона з розчинником (рис. Б і В).
4. Зніміть захисне покриття з іншого кінця голки-перехідника, не торкаючись відкритого кінця.
5. Переверніть флакон з розчинником над флаконом з порошком, введіть вільний кінець голки в цей флакон через гумову пробку флакона з порошком (рис. Г). Розчинник буде перетікати у флакон з порошком під дією вакууму.
6. Роз'єднаєте флакони, вийнявши голку-перехідник з флакона з порошком (рис. Г). Злегка струсіть або покрутіть флакон з порошком для прискорення розчинення.
7. Після повного розчинення порошку введіть у флакон повітровідвідну голку (рис. Д), що входить у комплект, для видалення піни. Вийміть повітровідвідну голку.

Ін'єкція/інфузія:

Постарайтесь приготувати розчин в умовах чистоти та стерильності, наскільки це можливо!

1. Зніміть захисну упаковку з голки-фільтра, що входить у комплект, повертаючи і потягуючи її, і насадіть голку на стерильний одноразовий шприц. Наберіть розчин у шприц (рис. Е).
2. Від'єднайте голку-фільтр від шприца і повільно введіть розчин внутрішньовенно (максимальна швидкість ін'єкції 2 мл/хв) за допомогою інфузійного набору, що входить у комплект (або одноразової голки, що входить у комплект).

При проведенні інфузії слід використовувати одноразовий набір для інфузії з відповідним фільтром.



Тривалість лікування

Зазвичай потрібне довічне лікування препаратом ІМУНІН.

Якщо Ви отримали дозу ІМУНІНУ, що перевищує рекомендовану

Будь ласка, повідомте про це Вашого лікаря. Не було ніяких повідомлень про симптоми через передозування.

Якщо Ви забули застосувати ІМУНІН

- Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати забуту дозу.
- Переходьте до наступного застосування негайно і продовжуйте через регулярні проміжки часу відповідно до рекомендацій Вашого лікаря.

Якщо Ви припиняєте застосування ІМУНІНУ



Не приймайте рішення про припинення застосування ІМУНІНУ без консультації з Вашим лікарем.

Якщо у вас є які-небудь додаткові питання щодо застосування даного препарату, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, це засіб може викликати побічні ефекти, хоча і не у кожного пацієнта.

Якщо виникають наступні серйозні побічні ефекти, Вам слід звернутися за невідкладною медичною допомогою

- небезпечна алергічна реакція (анафілактична реакція). Зупиніть інфузію одразу ж та негайно зверніться до Вашого лікаря, якщо Ви відчуваєте які-небудь з наступних симптомів. Будьте особливо обережні, якщо Ваш лікар виявив інгібітори в крові.
 - почервоніння шкіри
 - висип
 - формування рубців на шкірі (кропив'янка)
 - свербіж по всьому тілу
 - набряк губ і язика
 - утруднене дихання (задишка)
 - порушення вдихання і/або видихання через звуження дихальних шляхів (хрипи)
 - стиснення в грудях
 - загальне нездужання
 - запаморочення
 - зниження артеріального тиску
 - втрата свідомості
- раптово відбувається набряк шкіри або слизових оболонок з або без труднощів при ковтанні або диханні (ангіоневротичний набряк)
- утворення згустків крові в дрібних кровоносних судин по всьому тілу (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром))
- серцевий напад (інфаркт міокарда)
- прискорене серцебиття (тахікардія)
- зниження артеріального тиску (гіпотензія)
- згустки крові (тромбоемболія)
- закупорка судини через згусток крові (наприклад, легенева емболія, венозний тромбоз, артеріальний тромбоз, тромбоз церебральних артерій)
- припливи
- порушення вдихання і/або видихання через звуження дихальних шляхів (хрипи)
- утруднення дихання (задишка)
- певне захворювання нирок з такими симптомами, як набряк повік, обличчя і нижніх кінцівок зі збільшенням ваги і втратою білка з сечею (нефротичний синдром)

Якщо Ваш лікар виявив інгібітори в крові Ви можете особливо ризикувати отримати стан, який називається **сироватковою хворобою**. Зупиніть інфузію одразу ж та негайно зверніться до Вашого лікаря, якщо Ви відчуваєте які-небудь з наступних симптомів.

- висип
- свербіж
- болі в суглобах (артралгії), особливо в пальцях рук і ніг
- лихоманка
- набухання лімфатичних вузлів (лімфаденопатія)
- зниження артеріального тиску (гіпотензія)
- збільшена селезінка (спленоменгалія)

Інші побічні ефекти



Побічні ефекти з нечастою частотою виникнення (можуть виникати у 1 зі 100 людей)

- подразнення горла і біль в горлі та кашель (сухий)
- висип і свербіж (прурит)
- Лихоманка (гіпертермія)

Побічні ефекти з невідомою частотою (не може бути оцінена за наявними даними)

- головний біль
- неспокій
- поколювання
- відчуття нездужання (нудота)
- блювання
- кропив'янка на всьому тілі (кропив'янка)
- озноб
- реакції гіперчутливості
- печіння і гострий біль в місці ін'єкції
- летаргія
- припливи
- стиснення в грудях

Наступні побічні ефекти спостерігалися з препаратами тієї ж групи препаратів:

Аномальне або зменшене відчуття (парестезія)

Звітність про побічні ефекти:

Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря. Це включає в себе будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цьому листку-вкладишу.

Ви також можете повідомляти про будь-які побічні реакції через **національну систему звітності, включену в Додатку V [заповнюється на національному рівні]**. Повідомляючи про побічні ефекти Ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати ІМУНІН

Зберігайте цей лікарський засіб в недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці і упаковці. Термін придатності завершується в останній день зазначеного місяця.

Зберігати в холодильнику (при температурі 2°C - 8°C). Не заморожувати.

Зберігати флакон у зовнішній коробці, щоб захистити від світла.

У зазначеному терміні придатності препарат ІМУНІН може зберігатися при кімнатній температурі (до 25°C). Однак це обмежується тільки 3 місяцями. Записати початок і кінець зберігання при кімнатній температурі (до 25°C) на упаковці препарату. Ви повинні використати ІМУНІН протягом цих трьох місяців. Якщо Вам не потрібний лікарський засіб, його слід утилізувати після того, як минуло 3 місяці. Не слід зберігати ІМУНІН в холодильнику знову.

Не викидати будь-які лікарські засоби в каналізацію або як побутові відходи. Зверніться до фармацевта за порадою, як слід утилізувати лікарський засіб, яке Ви більше не використовуєте. Ці заходи сприятимуть захисту навколишнього середовища.

6. Вміст упаковки і інша інформація**Що містить ІМУНІН**

Порошок

- Діючою речовиною є фактор коагуляції крові людини IX. 1 флакон з порошком для приготування розчину для ін'єкцій містить номінально 600 МО фактора коагуляції крові людини IX.
- 1 мл розчину містить приблизно 120 МО фактора коагуляції крові людини IX, після відновлення з 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій.
- Іншими інгредієнтами є натрію хлорид та натрію цитрат.

Розчинник

- стерилізована вода для ін'єкцій

Як ІМУНІН виглядає і вміст упаковки

ІМУНІН являє собою білий або світло-жовтий порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Після відновлення з розчинником (стерилізованої води для ін'єкцій) розчин прозорий або злегка молочного кольору (опалесцентний). Якщо виявлені тверді частинки або знебарвлення або помутніння, будь ласка, не використовуйте препарат, але зв'яжіться з відділом з обслуговування клієнтів компанії «Бакстер».

Розмір упаковки: 1 x 600 МО

- Кожна упаковка містить:** - 1 флакон з препаратом ІМУНІН 600 МО
- 1 флакон з 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій
 - 1 голку-перехідник
 - 1 повітропровідну голку
 - 1 голку-фільтр
 - 1 одноразову голку
 - 1 одноразовий шприц (5 мл)
 - 1 інфузійний набір

Власник реєстраційного свідоцтва та виробник

Власник реєстраційного свідоцтва
Заповнюється на національному рівні

Виробник
Бакстер АГ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень, Австрія/
Baxter AG
Industriestrasse 67
А-1221 Vienna, Austria

Номер реєстраційного свідоцтва: Заповнюється на національному рівні

Цей лікарський засіб зареєстрований в державах-членах Європейської економічної зони під такими назвами:

Австрія: Імунін 600 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Болгарія: Імунін 600 МО
Чеська Республіка: Імунін 600 МО
Естонія: Імунін
Німеччина: Імунін 600 I:E
Італія: Fixnove
Латвія: Імунін 600 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai



Литва: Імунін 600 TV milteliai ir tirpiklis injeciniam tirpalui
 Нідерланди: Імунін
 Норвегія: Імунін 600 МО
 Польща: Імунін 600 МО
 Португалія: Імунін 600 МО
 Румунія: Імунін 600 МО
 Словаччина: Імунін 600 МО
 Словенія: Імунін 600 МО
 Іспанія: Імунін 600 МО
 Швеція: Імунін 600 МО

Цей листок-вкладиш останній раз переглядався в ММ/РРРР

[заповнюється на національному рівні]

Наступна інформація призначена тільки для фахівців у галузі охорони здоров'я:

Дозування та спосіб застосування

Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має досвід лікування гемофілії.

Дозування

Дозування і тривалість замісної терапії залежать від ступеня недостатності фактора ІХ, локалізації й інтенсивності кровотечі, а також клінічного стану хворого.

Кількість одиниць фактора ІХ, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО), які пов'язані з чинним стандартом ВООЗ для препаратів фактора ІХ. Активність фактора ІХ у плазмі виражається або у відсотках (відносно нормальної людської плазми), або в міжнародних одиницях (відносно міжнародного стандарту для концентратів фактора ІХ в плазмі).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора ІХ еквівалентна кількості фактора ІХ в 1 мл нормальної людської плазми.

Лікування при необхідності

Розрахунок потрібної дози фактора ІХ здійснюється на основі емпірично виявленої залежності, що 1 міжнародна одиниця (МО) фактора ІХ на 1 кг маси тіла збільшує активність фактора ІХ в плазмі приблизно на 1,1 % нормальної активності у пацієнтів віком від 12 років.

Потрібна доза визначається за такою формулою:

Потрібна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажане збільшення фактора ІХ (%) (МО/дл) x 0,9

Кількість препарату, що має вводиться, і частота введення завжди повинні визначатися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку. Препарати фактора ІХ рідко потрібно вводити більше одного разу на день.

У разі появи наступних епізодів кровотечі активність фактора ІХ не повинна опускатися нижче заданого рівня активності в плазмі (у % від нормального рівня або МО/дл) у відповідному періоді.

Наступну таблицю можна використовувати як інструкцію з вибору дози при кровотечах і хірургічних операціях:

Ступінь кровотечі/ тип хірургічної операції	Потрібний рівень фактора ІХ (у % від нормального рівня)	Частота введення доз (години) тривалість терапії (дні)



	(МО/дл)	
Кровотеча		
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині	20-40	Повторюйте інфузії кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не припиниться кровотеча (про що буде свідчити послаблення болю) або не буде досягнуто загоювання.
Більший гемартроз, м'язова кровотеча або гематома	30-60	Повторюйте інфузії кожні 24 години протягом 3-4 днів або більше, поки не буде усунений біль чи гостра недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча	60-100	Повторюйте інфузії кожні 8-24 години, поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічна операція		
Мала операція, включаючи видалення зуба	30-60	Кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Велика операція	80-100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години, поки не буде досягнуто адекватне загоювання рани, після чого потрібно продовжувати терапію не менше 7 днів для підтримання активності фактора IX на рівні 30-60%.

Профілактика

Для довготривалої профілактики кровотеч у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В зазвичай призначають дози від 20 до 40 МО фактору IX /кг маси тіла з інтервалом введення від 3-х до 4-х діб.

Іноді, особливо молодим пацієнтам, можуть бути необхідні коротші інтервали між введеннями або більш високі дози.

У ході лікування рекомендується визначити рівні фактора IX в плазмі і використовувати їх значення при визначенні потрібної дози і частоти повторних інфузій. Зокрема, у випадку великої хірургічної операції обов'язково потрібно точно контролювати замісну терапію за допомогою аналізу коагуляції (активності фактора IX у плазмі). Різні пацієнти можуть мати різну відповідь на фактор IX, досягаючи різних рівнів відновлення *in vivo* і демонструючи різні рівні напіввиведення.

Дитяча популяція

На основі наявних клінічних даних рекомендація по дозуванню для педіатричних пацієнтів, може бути зроблена для пацієнтів старше 12 років. У віковій групі від 6 років до 12 років наявні клінічні дані не є достатніми для забезпечення рекомендації щодо дозування.

Небажані ефекти

Особлива група пацієнтів

Застосування препарату ІМУНІН досліджувалося у педіатричній групі пацієнтів з гемофілією В. Безпека була подібна до безпеки у дорослих, які застосовували ІМУНІН.

Застосування препарату ІМУНІН досліджувалося у двох спостережних дослідженнях у дітей до 6 років і пацієнтів від 0 до 64 років з гемофілією В, відповідно. Безпека у дітей до 6 років була подібною до безпеки у дітей старше 6 років і дорослих, які застосовували ІМУНІН.



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMMUNINE 600 IU powder and solvent for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active substance: human coagulation factor IX

Each vial with powder for solution for injection contains nominally 600 IU human coagulation factor IX.

1 ml of solution of IMMUNINE contains approximately 120 IU/ml human coagulation factor IX, after reconstitution with 5 ml of Sterilised Water for injections.

The FIX potency (IU) is determined using the European Pharmacopoeia one-stage clotting test.

Produced from the plasma of human donors.

The specific activity of IMMUNINE is not less than 50 IU Factor IX / mg protein.

For the full list of excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection or infusion.

White or pale yellow lyophilised powder or friable solid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with hemophilia B (congenital factor IX deficiency).

IMMUNINE is indicated for all age groups from children older than 6 years to adults.

There is insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

4.2 Posology and method of administration

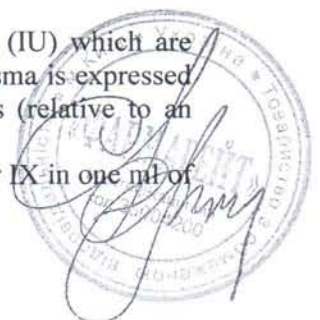
Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of hemophilia.

Posology

The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor IX deficiency, the location and extent of bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU) which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an international standard for factor IX concentrates in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.



On demand treatment

The calculation of the required dosage of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 1.1% of normal activity in patients 12 years and older.

The required dose is determined using the following formula:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\%)} \text{ (IU/dl)} \times 0.9$$

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. Factor IX products rarely require to be administered more than once daily.

In the case of the following hemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or in IU/dl) in the corresponding period.

The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

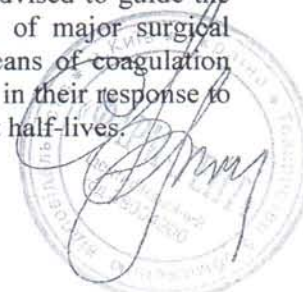
Degree of hemorrhage/ Type of surgical procedure	Factor IX level required (% of normal) (IU/dl)	Frequency of doses (hours)/ Duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma	30-60	Repeat infusion every 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening hemorrhages	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor including tooth extraction	30-60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80-100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FIX activity of 30% to 60%.

Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe hemophilia B, the usual doses are 20 to 40 IU of factor IX/kg body weight at intervals of 3 to 4 days.

In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma Factor IX activity) is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor IX, achieving different levels of *in vivo* recovery and demonstrating different half-lives.



Paediatric population

Available paediatric data is described in Section "4.8 Undesirable effects" under the new subsection "Special population" and in section "5.2 Pharmacokinetic properties".

Based on available clinical data recommendation on a posology for paediatric patients can be made for patients older than 12 years. In the age group 6 years to 12 years the available clinical data are not sufficient for providing a dosage recommendation.

Method of administration

Intravenous use. It is recommended not to administer more than 2 ml per minute.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Disseminated intravascular coagulation (DIC) and/or hyperfibrinolysis.
- Known allergy to heparin or history of heparin induced thrombocytopenia

Once these conditions have been checked through adequate treatment, IMMUNINE should only be administered to treat life-threatening bleeding.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity

Allergic type hypersensitivity reactions are possible with IMMUNINE. The product contains traces of human proteins other than factor IX.

If symptoms of hypersensitivity occur patients should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician.

Patients and/or their caregivers should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis. In case of shock, the current medical standards for shock treatment should be observed.

Inhibitors

After repeated treatment with human coagulation factor IX products, patients should be monitored for the development of neutralising antibodies (inhibitors) that should be quantified in Bethesda Units (BU) using appropriate biological testing.

If the expected factor IX activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, an assay should be performed to determine if a factor IX inhibitor is present. In patients with high levels of inhibitor, factor IX therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. Management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with hemophilia and therefore a specialised haemophilia center should be contacted.

There have been reports in the literature showing an association between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions. Therefore patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. It should be noted that patients with factor IX inhibitors might be at an increased risk of anaphylaxis with subsequent challenge with factor IX.

Because of the risk of allergic reactions with factor IX products, the initial administrations of factor IX should according to the treating physician's judgement be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions could be provided.

Thromboembolism, DIC, Fibrinolysis



Since the use of factor IX complex concentrates has historically been associated with the development of thromboembolic complications, the risk being higher in low purity preparations, the use of factor IX-containing products may be potentially hazardous in patients with signs of fibrinolysis and in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC).

Because of the potential risk of thrombotic complications, clinical surveillance for early signs of thrombotic and consumptive coagulopathy should be initiated with appropriate biological testing when administering this product to patients with liver disease, thrombophilia, hypercoagulability states, angina pectoris, coronary disease or acute myocardial infarction, to patients post-operatively, to premature newborns or newborn infants, or to patients at risk of thrombotic phenomena or DIC. In each of these situations, the benefit of treatment with IMMUNINE should be weighed against the risk of these complications.

In patients with suspected DIC, replacement with IMMUNINE should be stopped immediately.

Viral Safety

- Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.
- The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and for the non-enveloped hepatitis A virus (HAV).
- The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women (fetal infection) and for individuals with immunodeficiency or increased red cell turnover (e.g. in hemolytic anemia).
- Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be considered for patients in regular/repeated receipt of human plasma derived factor IX concentrates.

Precautions for Use

Sodium content

IMMUNINE 600 IU contains the calculated value of 20 mg sodium per vial. This is to be taken into consideration in patients on a low-sodium diet.

It is strongly recommended that every time that IMMUNINE is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with IMMUNINE.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of hemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

The effects of IMMUNINE on fertility have not been established.



With regard to the risk of Parvovirus B19 infection see warning statement under heading Viral Safety in section 4.4.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No effects on ability to drive and use machines have been observed.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Hypersensitivity or allergic reactions which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing have been observed infrequently in patients treated with factor IX containing products.

In some cases, these reactions have progressed to severe anaphylaxis, and they have occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors (see also section 4.4).

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in hemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reaction.

On rare occasions fever has been observed.

Patients with hemophilia B may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor IX. (see Section 4.4). If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia center should be contacted.

There is a potential risk of thromboembolic episodes following the administration of factor IX products, with a higher risk for low purity preparations. The use of low purity factor IX products has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. The use of high purity factor IX is rarely associated with such side effects.

For information on viral safety see section 4.4

Tabulated list of adverse reactions

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level).

The undesirable effects reported in the listings hereafter are based on reports from six clinical trials conducted with IMMUNINE in 197 subjects as well as from post marketing surveillance.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$) common ($\geq 1/100$; $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Factor IX inhibition	Not known
	Disseminated Intravascular Coagulation	Not known
IMMUNE SYSTEM	Allergic Reaction	Not known



MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
DISORDERS	Anaphylactic Reactions/ Anaphylactoid Reactions	Not known
	Angiodema	Not known
	Hives	Not known
	<u>In the presence of Inhibitors:</u> Serum Sickness	Not known
	Hypersensitivity Reaction	Not known
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Headache
	Restlessness	Not known
	Tingling	Not known
CARDIAC DISORDERS	Myocardial Infarction	Not known
	Tachycardia	Not known
VASCULAR DISORDERS	Hypotension	Not known
	Thromboembolic Episodes (e.g. Pulmonary Embolism, Venous Thrombosis, Arterial Thrombosis, Cerebral Artery Thrombosis)	Not known
	Flushing	Not known
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	Throat Irritation	Uncommon
	Oropharyngeal Pain	Uncommon
	Cough (dry)	Uncommon
	Wheezing	Not known
	Dyspnea	Not known
GASTROINTESTINAL DISORDER	Nausea	Not known
	Vomiting	Not known
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Rash	Uncommon
	Pruritus	Uncommon
	Urticaria	Not known
RENAL AND URINARY DISORDERS	Nephrotic Syndrome ¹	Not known
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Pyrexia	Uncommon
	Chills	Not known
	Burning and stinging at infusion site	Not known

¹ following attempted immune tolerance induction



MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
	Lethargy	Not known
	Chest tightness	Not known

Inhibitors to factor IX

In clinical trials with IMMUNINE no factor IX inhibitors were identified. No previously untreated patients (PUPs) were enrolled in IMMUNINE clinical trials.

Special population

The use of IMMUNINE was investigated in paediatric patients in patient groups 6 to 12 years and above 12 years of age with Hemophilia B. The safety was similar to the safety in adults using IMMUNINE.

Furthermore the use of IMMUNINE was investigated in two observational studies also in children of up to 6 years of age and patients 0-64 years old with Hemophilia B, respectively. The safety in children up to 6 years was similar to that in children above 6 years and in adults using IMMUNINE.

Possible undesirable effects with human coagulation factor IX concentrates: Paraesthesia

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V [to be completed nationally].

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with human coagulation factor IX have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihemorrhagics: blood coagulation factor IX.
ATC code: B02BD04

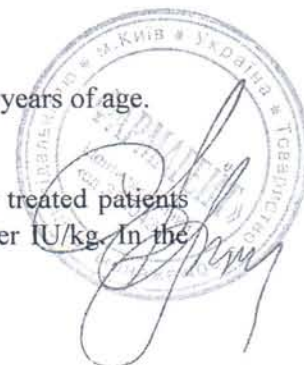
Factor IX is a single chain glycoprotein with a molecular mass of about 68,000 Dalton. It is a vitamin-K dependent coagulation factor and it is synthesised in the liver. Factor IX is activated by factor XIa in the intrinsic coagulation pathway and by the factor VII/tissue factor complex in the extrinsic pathway. Activated factor IX, in combination with activated factor VIII, activates factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot is formed. Hemophilia B is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor IX and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor IX is increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Paediatric population

There is insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

Based on a phase 4 study the mean incremental recovery (IR) of FIX in previously treated patients (PTPs) 12 years and older (n=27) was 1.1 (± 0.27) ranging from 0.6 to 1.7 IU/dL per IU/kg. In the



same study the mean IR in PTPs 11 years and younger (n=4) was 0.9 (\pm 0.12) ranging from 0.8 to 1.1.

A pharmacokinetic study with 26 patients yielded the following results:

Parameter	Number	Mean value	SD	95%CI
Clearance (ml/h/kg)	26	8.89	2.91	7.72-10.06
Mean residual time (h)	26	23.86	5.09	1.85-25.88

The biological half-life is approximately 17 hours.

5.3 Preclinical safety data

IMMUNINE is a highly purified factor IX concentrate containing only traces of factor II, VII and X. Single dose administration of IMMUNINE to laboratory animals revealed no signs for toxicological or thrombogenic potential.

Non-clinical studies with repeated dose administration are not meaningful to perform due to the heterologous character of human proteins in laboratory animals.

Since factor IX is a protein of human origin, which, under physiological conditions, circulates in the plasma neither toxic effects on reproduction, nor mutagenic and carcinogenic effects are to be expected.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder: Sodium chloride
Sodium citrate dihydrate

Solvent: Sterilised Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Only the provided injection/infusion sets should be used because treatment failure can occur as a consequence of human coagulation factor IX adsorption to the internal surfaces of some injection/infusion equipment.

6.3 Shelf life

2 years

Chemical and physical in-use stability of reconstituted IMMUNINE has been demonstrated for 3 hours at temperatures up to 25°C. From a microbiological point of view the product should be used immediately unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination (validated aseptic environment). If not used immediately, in use-storage and conditions is the responsibility of the user. Reconstituted product must not be returned to the refrigerator.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.



Within the indicated shelf life, IMMUNINE may be stored at room temperature (up to 25°C) for a period of 3 months. Record this period of storage on the product package. After the end of this period, IMMUNINE must not be returned to the refrigerator, but should be used immediately or discarded.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

IMMUNINE powder comes in single dose vials of neutral glass of hydrolytic type II. The solvent comes in single dose vials of neutral glass of hydrolytic type I. The product vials are closed with chlorobutyl rubber stoppers. The solvent vials are closed with bromobutyl rubber stoppers.

Contents of the container:

- 1 vial IMMUNINE 600 IU
- 1 vial 5 ml Sterilised Water for Injections
- 1 transfer needle
- 1 aeration needle
- 1 filter needle
- 1 disposable needle
- 1 disposable syringe (5 ml)
- 1 infusion set

Pack size: 1 x 600 IU

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Only the provided injection/infusion sets should be used.

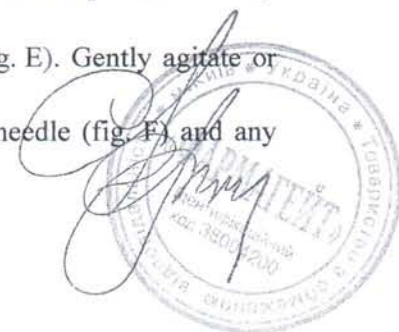
IMMUNINE is to be reconstituted only immediately before administration. The solution should then be used promptly (preparation does not contain any preservatives). Reconstituted products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

It is advisable to rinse a common venous access with isotonic saline prior to and after infusion of IMMUNINE.

Reconstitution of powder to prepare a solution for injection:

Use aseptic technique!

1. Warm the unopened vial containing solvent (Sterilised Water for Injections) to room temperature (max. +37°C).
2. Remove protective caps from the powder vial and solvent vial (fig. A) and disinfect the rubber stoppers of both.
3. Remove protective covering from one end of the enclosed transfer needle by twisting and pulling. Insert the exposed needle through the rubber stopper of the solvent vial (fig. B and C).
4. Remove protective covering from the other end of the transfer needle taking care not to touch the exposed end.
5. Invert the solvent vial over the powder vial, and insert the free end of the transfer needle through the rubber stopper of the powder vial (fig. D). The solvent will be drawn into the powder vial by vacuum.
6. Disconnect the two vials by removing the needle from the powder vial (fig. E). Gently agitate or rotate the powder vial to accelerate dissolution.
7. Upon complete reconstitution of the powder, insert the enclosed aeration needle (fig. F) and any foam will collapse. Remove aeration needle.



Injection/Infusion:

Use aseptic technique!

1. Remove protective covering from the enclosed filter needle by twisting and pulling and fit the needle onto a sterile disposable syringe. Draw the solution into the syringe (fig. G).
2. Disconnect the filter needle from the syringe and slowly inject the solution intravenously (maximum rate of injection 2 ml/min) with the enclosed winged infusion set (or the enclosed disposable needle).

If administered by infusion, a disposable infusion set with adequate filter is to be used.

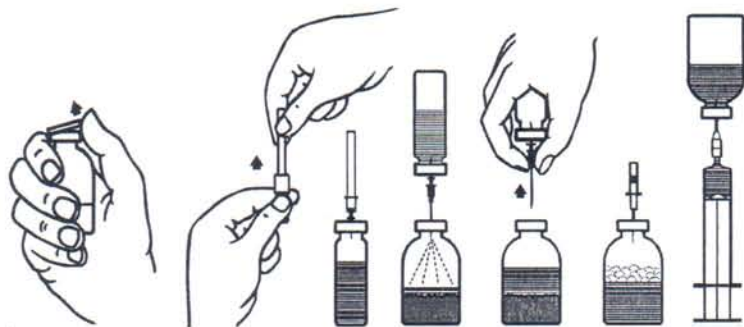


fig. A fig. B fig. C fig. D fig. E fig. F fig. G

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

To be completed nationally.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

To be completed nationally.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

To be completed nationally.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

To be completed nationally.



PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

IMMUNINE 600 IU

Powder and solvent for solution for injection or infusion
Human blood coagulation factor IX

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4:

What is in this Leaflet

1. What IMMUNINE is and what it is used for
2. What you need to know before you use IMMUNINE
3. How to use IMMUNINE
4. Possible side effects
5. How to store IMMUNINE
6. Contents of the pack and other Information

1. What IMMUNINE is and what it is used for

IMMUNINE is a coagulation factor IX concentrate. It replaces the factor IX which is lacking or is not functioning properly in hemophilia B. Hemophilia B is a sex-linked, hereditary blood coagulation defect due to reduced factor IX levels. This leads to severe bleeding in joints, muscles and inner organs, either spontaneously or as a consequence of accidental or surgical trauma. The administration of IMMUNINE temporarily corrects the factor IX deficiency and reduces the bleeding tendency.

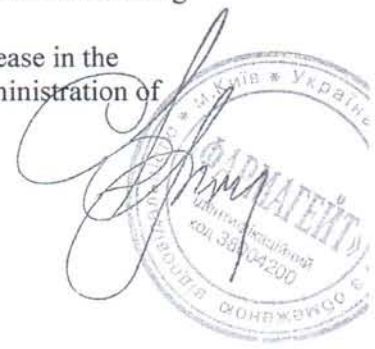
IMMUNINE is used for the treatment and prophylaxis of bleedings in patients born with hemophilia B.

IMMUNINE is indicated for all age groups from children elder than 6 years to adults. There are insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

2. What you need to know before you use IMMUNINE

Do not use IMMUNINE

- if you are **allergic** to human coagulation factor IX or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have a condition called **consumption coagulopathy**, (also known as DIC, disseminated intravascular coagulation). This is a life threatening condition in which excessive blood clotting with pronounced formation of blood clots in the blood vessels occurs.
- if you have a condition called **hyperfibrinolysis**. Hyperfibrinolysis is present when blood clotting is reduced because the important clotting substance fibrin is degraded.
- if you have a known allergy to heparin or you have experienced an abnormal decrease in the number of blood cells involved in forming blood clots, which is caused by the administration of heparin (**heparin induced thrombocytopenia**).



After appropriate treatment of these conditions, IMMUNINE should be used in case of life threatening bleeding only.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using IMMUNINE

When allergic reactions occur:

There is a rare possibility that you may experience a severe, sudden allergic reaction (anaphylactic reaction) to IMMUNINE.

Stop the infusion immediately and call your doctor instantly if you experience any of the following symptoms. These may be signs of an anaphylactic shock and require immediate emergency treatment.

- reddening of the skin
- rash
- formation of welts on the skin (urticaria)
- itching over the entire body
- swelling of lips and tongue
- breathing difficulties (dyspnea)
- impaired breathing in and/or out due to constriction of the air passages (wheezing)
- tightness in the chest
- general indisposition
- dizziness
- drop in blood pressure
- loss of consciousness

When monitoring is required:

- Your doctor will test your blood regularly to ensure that the current dosage is adequate and that your blood receives sufficient factor IX.
- In order to recognize possible complications your doctor will monitor you with special care
 - if you receive high doses of IMMUNINE.
 - if you are prone to thrombosis. In that case you will also receive lower levels of factor IX, the active substance in IMMUNINE.

When the bleeding persists:

- If your bleeding is not controlled with IMMUNINE, **please inform your doctor immediately.** You may have developed inhibitors to factor IX. Factor IX inhibitors are antibodies in your blood which counteract the effect of factor IX. This reduces the efficacy of IMMUNINE in the treatment of bleeding. Your doctor will carry out the necessary tests to confirm this.
- There is a possible connection between the occurrence of factor IX inhibitors and allergic reactions. Patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of sudden and severe allergic reactions (anaphylaxis). Therefore patients who develop an allergic reaction should be tested for the presence of a factor IX inhibitor.

Safety information with respect to transmissible agents

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include:

- careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded
- the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections
- the inclusion of steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses



Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immuno deficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus.

The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses, such as parvovirus B 19 [virus which causes skin redness (infectious erythema)].

Parvovirus B 19 infection may be serious for pregnant women (fetal infection) and for individuals whose immune system is depressed or who have some types of anemia (i.e. sickle cell anemia or hemolytic anemia).

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly / repeatedly receive human plasma-derived products.

It is strongly recommended that every time you receive a dose of IMMUNINE the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a record of the batches used.

Children

There are insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

Other medicines and IMMUNINE

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

No interactions of IMMUNINE with other medicines are known.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Hemophilia B in women is very rare. Therefore there is no experience regarding the use of IMMUNINE during pregnancy and breast-feeding to date. Neither there is any experience regarding the impact of IMMUNINE on fertility.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine. Your doctor will decide if you may use IMMUNINE during pregnancy and breast-feeding.

Driving and using machines

No effects on ability to drive and use machines have been observed.

IMMUNINE contains sodium chloride and sodium citrate

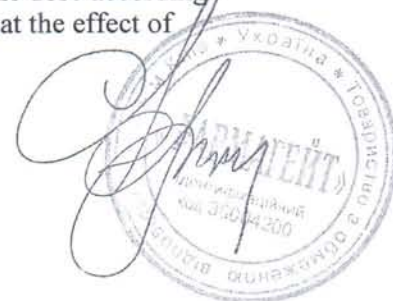
IMMUNINE 600 IU contains 20 mg sodium per vial (calculated value).

This is to be taken into consideration in patients on a low sodium diet.

3. How to use IMMUNINE

Your treatment should be initiated and guided by doctors with experience in the treatment of hemophilia B.

Your doctor will determine the appropriate dose for you. He/she will calculate the dose according to your particular needs. Please talk to your doctor if you have the impression that the effect of IMMUNINE is too strong or too weak.



Use in children

There are insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

Monitoring by your doctor

Your doctor will carry out appropriate laboratory tests at regular intervals, to ensure that you have sufficient amounts of factor IX in your blood. This is particularly important in the case of major surgery of life threatening bleedings.

Patients with inhibitor development

If the expected factor IX levels in the blood are not reached in spite of an appropriate dose, or if the bleeding does not stop, inhibitors may be present. Your doctor will check for the presence of inhibitors using appropriate tests. In case of inhibitor development, a specialized haemophilia centre should be contacted.

If you have developed factor IX inhibitors, you may require larger amounts of IMMUNINE to control the bleeding. If the bleeding cannot be controlled even then, your doctor will consider an alternative product. Do not increase the dosage of IMMUNINE to control the bleeding without consulting your doctor.

Frequency of administration

Your doctor will explain to you how often and at which intervals you have to administer IMMUNINE. He will do this for you personally, depending on your response to IMMUNINE.

Route and/or method of administration

IMMUNINE is administered **slowly into a vein (intravenously)** after preparing the solution with the solvent provided.

IMMUNINE must not be mixed with other medicines before administration. This may impair the efficacy and the safety of the product.

Please follow your doctor's instructions closely.

The rate of administration depends on your comfort level and should not exceed 2 ml per minute.

- Use only the enclosed administration set. If other injection sets are used, IMMUNINE may stick to the inside of the infusion set, which may lead to an incorrect dosage.
- If you also receive other medicinal products via your venous access, this venous access **must** be rinsed with a suitable solution, e.g. with physiological saline solution, **before and after** the administration of IMMUNINE.
- Only reconstitute IMMUNINE immediately before administration, then use the solution promptly. (The solution does not contain preservatives.)
- The solution for injection is clear or slightly milky (opalescent). Do not use solutions which are more cloudy or have visible particles.
- Dispose of unused dissolved product appropriately.

Reconstitution of powder to prepare a solution for injection:

Take care to prepare the solution under conditions which are as clean and as sterile as possible!

1. Warm the unopened rubber-capped vial containing the solvent (Sterilised Water for Injections) to room temperature (max. 37°C).
2. Remove protective caps from the rubber-capped vials containing the powder and the solvent (fig. A) and cleanse the rubber stoppers of both.
3. Remove protective covering from one end of the enclosed transfer needle by twisting and pulling. Insert the needle through the rubber stopper of the solvent vial (fig. B and C).
4. Remove protective covering from the other end of the transfer needle taking care not to touch the exposed end.



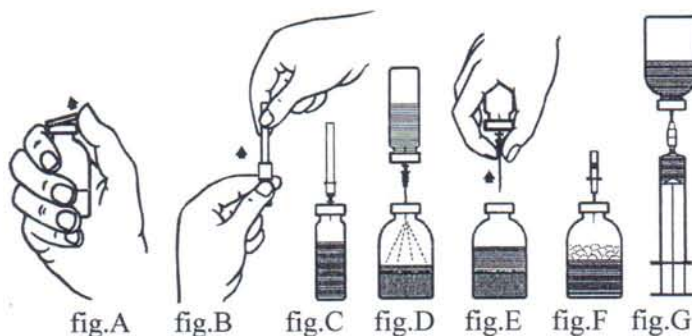
5. Invert the solvent vial over the powder vial, and insert the free end of the transfer needle through the rubber stopper of the powder vial (fig. D). The solvent will be drawn in by the vacuum in the powder vial.
6. After the entire solvent has flowed into the powder vial, disconnect the two vials by removing the transfer needle from the powder vial (fig. E). Gently agitate the powder vial to accelerate dissolution.
7. Upon complete reconstitution of the powder, insert the enclosed aeration needle (fig. F) and any foam will collapse. Remove the aeration needle.

Injection / infusion:

Take care to prepare the solution under conditions which are as clean and as sterile as possible!

1. Remove protective covering from the enclosed filter needle by twisting and pulling and fit the needle onto the sterile disposable syringe. Draw the solution into the syringe (fig. G).
2. Disconnect the filter needle from the syringe and slowly (max. 2 ml per minute) administer the solution intravenously with the enclosed infusion set (or the enclosed disposable needle).

When administering by infusion, use a disposable winged infusion set with an appropriate filter.



Duration of treatment

Life-long treatment with IMMUNINE is usually required.

If you use more IMMUNINE than you should

Please inform your doctor. No symptoms through over dosage with factor IX have been reported.

If you forget to use IMMUNINE

- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- Proceed with the next administration immediately and continue at regular intervals as advised by your doctor

If you stop using IMMUNINE

Do not make a decision to stop using IMMUNINE without consulting your doctor.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.



4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can have side effects, although not everybody gets them.

If the following serious side effects occur you should seek urgent medical advice

- dangerous allergic reaction (anaphylactic reaction). Stop the infusion immediately and call your doctor instantly if you experience any of the following symptoms. Be especially alert if your doctor detected inhibitors in your blood.
 - reddening of the skin
 - rash
 - formation of welts on the skin (urticaria)
 - itching over the entire body
 - swelling of lips and tongue
 - breathing difficulties (dyspnea)
 - impaired breathing in and/or out due to constriction of the air passages (wheezing)
 - tightness in the chest
 - general indisposition
 - dizziness
 - drop in blood pressure
 - loss of consciousness
- a suddenly occurring swelling of the skin or mucous membranes with or without difficulty in swallowing or breathing (angiodema)
- formation of blood clots in the small blood vessels throughout the body (disseminated intravascular coagulation (DIC))
- heart attack (myocardial infarction)
- fast heart beats (tachycardia)
- drop of blood pressure (hypotension)
- blood clots (thromboembolic events)
- occlusion of a vessel through a blood clot (e.g. pulmonary embolism, venous thrombosis, arterial thrombosis, cerebral artery thrombosis)
- flushing
- impaired breathing in and/or out due to constriction of the respiratory passages (wheezing)
- difficulty in breathing (dyspnea)
- a certain kidney disorder with symptoms such as swelling of lids, face and lower legs with weight gain and loss of protein via the urine (nephrotic syndrome)

If your doctor detected inhibitors in your blood you may be at special risk of a condition called **serum sickness**. Stop the infusion immediately and call your doctor instantly if you experience any of the following symptoms.

- rash
- itching
- joint pain (arthralgia), especially in your fingers and toes
- fever
- swelling of lymph nodes (lymphadenopathy)
- drop of blood pressure (hypotension)
- enlarged spleen (splenomegaly)



Other side effects

Side effects with uncommon frequency (may affect up to 1 in 100 people)

- throat irritation and throat pain and cough (dry)
- rash and itching (pruritus)
- fever (pyrexia)

Side effects with unknown frequency (cannot be estimated from available data)

- headache
- restlessness
- tingling
- feeling of sickness (nausea)
- vomiting
- nettle rash on the entire body (urticaria)
- chills
- hypersensitivity reactions
- burning and stinging at the injection site
- lethargy
- flushing
- chest tightness

The following side effects have been observed with products of the same product group:

Abnormal or reduced sensation (paraesthesia)

Reporting of side effects:

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via **the national reporting system listed in Appendix V [to be completed nationally]**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IMMUNINE

Keep this medicine out of the reach and sight of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Within the indicated shelf life, IMMUNINE may be stored at room temperature (up to 25°C). However, this is restricted to 3 months only. Record the beginning and the end of storage at room temperature (up to 25°C) on the product package. You must use IMMUNINE within these three months. If you do not need the medicinal product, you must dispose of it after the 3 months have expired. Do not refrigerate IMMUNINE again.



Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What IMMUNINE contains

Powder

- The active substance is human blood coagulation factor IX. 1 vial with powder for solution for injection contains 600 IU human coagulation factor IX.
1 ml of solution contains approximately 120 IU human coagulation factor IX, when reconstituted with 5 ml of Sterilised Water for Injections.
- The other ingredients are sodium chloride and sodium citrate.

Solvent

- Sterilised Water for Injections

What IMMUNINE looks like and contents of the pack

IMMUNINE is a white or light yellow powder for preparing a solution for injection. After reconstitution with the solvent provided (Sterilised Water for Injections) the solution is clear or slightly milky (opalescent). If particulate matter or discoloration or cloudiness is found; please do not use the product but contact Baxter Customer Service.

Pack size: 1 x 600 IU

- Each package contains:**
- 1 vial IMMUNINE 600 IU
 - 1 vial with 5 ml Sterilised Water for Injections
 - 1 transfer needle
 - 1 aeration needle
 - 1 filter needle
 - 1 disposable needle
 - 1 disposable syringe (5 ml)
 - 1 infusion set

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

To be completed nationally

Manufacturer

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna, Austria

Marketing Authorisation Number: To be completed nationally

This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names:

Austria: Immunine 600 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Bulgaria: Immunine 600 IU

Czech Republic: Immunine 600 IU

Estonia: Immunine

Germany: Immunine 600 I:E



Italy: Fixnove

Latvia: Immunine 600 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

Lithuania: Immunine 600 TV milteliai ir tirpiklis injeciniam tirpalui

Netherlands: Immunine

Norway: Immunine 600 IE

Poland : Immunine 600 IU

Portugal: Immunine 600 IU

Romania: Immunine 600 IU

Slovakia: Immunine 600 IU

Slovenia: Immunine 600 IU

Spain: Immunine 600 IU

Sweden: Immunine 600 IE

This leaflet was last revised in MM/YYYY

[to be completed nationally]

The following information is intended for healthcare professionals only:

Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of hemophilia.

Posology

The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor IX deficiency, the location and extent of bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU) which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an international standard for factor IX concentrates in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.

On demand treatment

The calculation of the required dosage of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 1.1% of normal activity in patients 12 years and older.

The required dose is determined using the following formula:

Required units = body weight (kg) x desired factor IX rise (%) (IU/dl) x 0.9

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. Factor IX products rarely require to be administered more than once daily.

In the case of the following hemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or in IU/dl) in the corresponding period.



The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of hemorrhage/ Type of surgical procedure	Factor IX level required (% of normal) (IU/dl)	Frequency of doses (hours)/ Duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma	30-60	Repeat infusion every 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening hemorrhages	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor including tooth extraction	30-60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80-100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FIX activity of 30% to 60%.

Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe hemophilia B, the usual doses are 20 to 40 IU of factor IX/kg body weight at intervals of 3 to 4 days.

In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma Factor IX activity) is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor IX, achieving different levels of *in vivo* recovery and demonstrating different half-lives.

Paediatric population

Based on the available clinical data recommendation on a posology for paediatric patients can be made for patients older than 12 years. In the age group 6 to 12 years the available clinical data are not sufficient for providing a dosage recommendation.

Undesirable effects

Special population

The use of IMMUNINE was investigated in paediatric patients with Hemophilia B. The safety was similar to in adults using IMMUNINE.

The use of IMMUNINE was investigated in two observational studies in children of up to 6 years of age and patients 0-64 years old with Hemophilia B respectively. The safety in children up to 6 years was similar to that in children above 6 years and in adults using IMMUNINE.

