

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMMUNINE 1200 IU /10 mL IV infüzyonluk çözelti için liyofilize toz

Saflaştırılmış faktör IX konsantresi

Virüs inaktivasyonu uygulanmıştır.

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Antihemofilik Faktör IX

1 flakon enjeksiyonluk çözelti için toz nominal olarak 1200 IU Antihemofilik Faktör IX içerir.

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

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

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

IMMUNINE'in spesifik etkinliği her 1 mg protein başına ≥ 50 IU'dur.

Yardımcı maddeler:

IMMUNINE 1200 IU bir flakonunda toplam 41 mg sodyum içerir (hesaplanmış değer)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti hazırlamak için beyaz ya da soluk sarı liyofilize toz içeren flakon ve 10 mL çözücüsü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulanan faktör IX ünitelerinin sayısı, faktör IX ürünleri için güncel Dünya Sağlık Örgütü standardı ile ilişkili uluslararası ünite (IU) terimiyle ifade edilir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi, ya yüzdesel olarak (normal insan plazmasına göre) ya da uluslararası ünite olarak (plazmadaki faktör IX konsantreleri için uluslararası standartlara göre) ifade edilir.

1 Uluslararası Ünite (IU) faktör IX aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör IX miktarına eşdeğerdir.

İhtiyaç olduğunda tedavi

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

Gereken doz aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$\text{Gerekli IU miktarı} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen F IX artışı (\%)(IU/dL)} \times 0,9$$

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

Aşağıda belirtilen kanama olaylarında, faktör IX aktivitesi bu süreçte karşılık gelen plazma faktör IX aktivite düzeyinin (normal düzeyin yüzdesi veya IU/dL olarak) altına düşürülmemelidir.

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

<i>Kanama düzeyi/ Cerrahi prosedür türü</i>	<i>Gereken Faktör IX düzeyi (normaline %) (IU/dL)</i>	<i>Doz sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)</i>
Kanamalar		
Erken hemartroz, kas içi veya ağız içi kanamaları	20 – 40	Her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Tedaviye ağrı ile belirlenen kanama atağı düzelene veya iyileşme görülene kadar en az 1 gün devam edilir.
Yoğun eklem içi kanamaları, kas içi kanama ya da hematoma	30 – 60	Ağrı ve akut hareket kısıtlılığı düzelene kadar 3-4 gün boyunca ya da daha uzun süreyle, 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Yaşamı tehdit eden kanamalar	60 – 100	Hayati tehlike geçene kadar 8 – 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Cerrahi Girişimler		
Minör (Diş çekimi dahil)	30 – 60	Düzelme görülene kadar en az 1 gün her 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Majör ameliyatlarda	80 – 100 (ameliyat öncesi ve sonrası)	Yeterli yara iyileşmesi görülene kadar her 8-24 saatte bir, daha sonra en az 7 gün süreyle F IX aktivitesi %30-%60 olacak şekilde infüzyon tekrarlanmalıdır.

Profilaksi

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

Özellikle genç hastalar olmak üzere bazı olgularda, daha kısa dozaj aralıkları ya da daha yüksek dozlar gerekebilir.

- 3 -

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

Uygulama şekli:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

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

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonla ilgili mevcut veri Bölüm 5.2'de yer almaktadır.

Mevcut klinik verilere göre, 12 ila 18 yaş arasındaki hastalar için pediyatrik hasta pozolojisi önerisi yapılabilir. 6 ila 12 yaş grubunda, mevcut klinik veriler bir doz önerisi yapmak için yeterli değildir.

IMMUNINE kullanımı pediyatrik hastalarda 6 ila 12 yaşındaki hasta grubunda ve 12 yaşından büyük Hemofili B hastalarında incelenmiştir. Güvenlilik IMMUNINE kullanan yetişkinlerdeki güvenliliğe benzerdir.

Ayrıca, IMMUNINE kullanımı sırasıyla 6 yaşına kadar çocuklarda ve 0-64 yaşındaki Hemofili B hastalarında yapılan iki gözlemsel çalışmada incelenmiştir. 6 yaşına kadar çocuklardaki

güvenlilik, IMMUNINE kullanan 6 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerdeki güvenliliğe benzerdir.

Geriatrik popülasyon:

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

- 4 -

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif maddeye veya bileşimindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Heparin alerjisi veya heparine bağlı trombositopeni hikayesi olanlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliliği

IMMUNINE, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. IMMUNINE'de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve

yararlarını tartışmalıdır.

IMMUNINE kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

- 5 -

Hastalar açısından IMMUNINE her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

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

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

Şok gelişmesi durumunda, güncel şok tedavisine yönelik tıbbi standartlara uyulmalıdır.

İnhibitörler

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

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

Literatürde, faktör IX inhibitörlerinin oluşumu ve alerjik reaksiyonların gelişmesi arasında ilişki olduğunu gösteren bildirimler vardır. Dolayısıyla, alerjik reaksiyon gelişen hastalar, inhibitör varlığı açısından da değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü olan hastaların, daha

sonraki faktör IX uygulamalarında anafilaksi açısından daha büyük bir risk taşıdığı akılda tutulmalıdır.

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

- 6 -

Tromboembolizm, DIC, Fibrinoliz

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

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

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her flakonunda 41 mg sodyum içermektedir. Bu miktar, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alımının %2'sine eşdeğerdir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

IMMUNINE ile gerçekleştirilen herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel

tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) Faktör IX ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

Hemofili B hastalığı kadınlarda nadiren görülen bir hastalık olduğundan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda faktör IX kullanımıyla ilgili bir deneyim de bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

- 7 -

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

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

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda IMMUNINE'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği / fertilitite

Faktör IX ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilititeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenilirlik profili özeti

Faktör IX içeren ürünlerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aralarında anjiyoödem, infüzyon uygulanan bölgede yanma ve batma, üşüme/ürperme, yüz ve boyunda kızarma (flushing), yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste baskı hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum gibi belirtileri olabilen aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.

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

Faktör IX inhibitörleri ve alerjik reaksiyon hikayesi olan hemofili B hastalarında immün tolerans indüksiyonu girişimini takiben nefrotik sendrom gelişebildiği bildirilmiştir.

- 8 -

Seyrek olarak ateş gözlenmiştir.

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

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

Virüs güvenilirliği ile ilgili olarak bkz. Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların listesi

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

Listede raporlanan istenmeyen etkiler, 197 denekte IMMUNINE ile yürütülen 6 klinik çalışmadan elde edilen rapora ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı, izleyen kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Faktör IX inhibisyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma

Başışıklık sistemi hastalıkları

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

- 9 -

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, huzursuzluk, karıncalanma hissi

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü, taşikardi

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Boğaz tahrişı, orofarengeal ağrı, kuru öksürük

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Nefrotik sendrom¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Pireksi

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

¹bağışıklık tolerans indüksiyonunu takiben

- 10 -

Faktör IX'a karşı inhibitörler

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antihemorajikler: kan koagülasyon faktörü IX

ATC kodu: B02BD04

Faktör IX, molekül kütlesi yaklaşık 68.000 Dalton olan tek zincirli bir glikoproteindir. K vitaminine bağlı bir pıhtılaşma faktörüdür ve karaciğerde sentezlenmektedir. Faktör IX, intrinsek pıhtılaşma yolunda, faktör XIa tarafından ve ekstrinsek pıhtılaşma yolunda faktör VII/doku faktörü kompleksi tarafından aktif hale getirilmektedir. Aktif hale gelmiş faktör IX, aktif faktör VIII'le birlikte, faktör X'u aktif hale getirir. Aktif hale gelmiş faktör X, protrombini

trombine çevirir. Trombin daha sonra, fibrinojeni fibrine çevirir ve pıhtı oluşumu sağlar. Hemofili B, kan pıhtılaşmasının cinsiyete bağlı kalıtsal bir hastalığıdır; faktör IX düzeylerinin azalması sonucunda, eklem içi, kaslar ya da iç organlarda kendiliğinden ya da yaralanmaya veya cerrahi girişime bağlı travma sonucunda ağır kanama ile sonuçlanır. Replasman tedavisi ile faktör IX'un plazma düzeyi yükselir ve dolayısıyla, faktör IX eksikliği ve kanama eğiliminde geçici bir düzelme sağlanır.

- 11 -

Pediyatrik popülasyon

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Uygulama yeri açısından intravenöz yolla uygulanan ilaç doğrudan kana karışır.

Dağılım

26 hastada yapılan bir farmakokinetik çalışmada ortalama rezidüel süresi 23,86 saat olarak bulunmuştur (SD: 5,09; %95GA: 1,85-25,88).

Daha önceden tedavi görmüş hastalarda gerçekleştirilen bir faz-4 çalışmasında, 12 yaş ve üzeri olanlarda (hasta sayısı=27) ortalama aşamalı-geri kazanım (IR) her IU/kg başına 1,1 ($\pm 0,27$) olmuştur (0,6 ile 1,7 IU/dL arası değişen değerler).

Aynı çalışmada ortalama IR, daha önceden tedavi görmüş 11 yaş ve altı hastalarda (hasta sayısı=4) 0,9 ($\pm 0,12$) olarak bulunmuştur (0,8 ile 1,1 IU/dL arası değişen değerler).

Biyotransformasyon

Metabolizmasına ait bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon

Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir. 26 hastada yapılan bir farmakokinetik çalışmada ortalama klerens 8,89 ml/saat/kg olarak bulunmuştur (SD: 2,91; %95GA: 7,72-10,06).

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Doz cevap ilişkisi doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

IMMUNINE, faktör II, VII ve X'u ancak eser miktarlarda içeren ileri derecede saflaştırılmış bir faktör IX konsantresidir. Laboratuvar hayvanlarına tek doz uygulanan IMMUNINE'in toksikolojik ya da trombojenik potansiyeli görülmemiştir.

- 12 -

Laboratuvar hayvanlarındaki insan proteinlerinin heterolog karakterinden dolayı, tekrarlayan doz uygulamayla klinik olmayan çalışma yapılması anlamlı değildir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi Kuru

toz:

– Sodyum klorür –

Trisodyum sitrat-2H₂O

Çözücü:

– Steril Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması durumunda, bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

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

6.3. Raf ömrü

24 ay.

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

- 13 -

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

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

Sulandırılmış ilacın saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Ambalaj içeriği:

1 flakon IMMUNINE 1200 IU

1 flakon 10 ml steril enjeksiyonluk su

1 transfer iğnesi

1 havalandırma iğnesi

1 filtre iğnesi

1 tek kullanımlık iğne

1 tek kullanımlık enjektör (10 ml)

1 infüzyon seti

Ambalaj miktarı: 1 x 1200 IU

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Yalnızca verilen enjeksiyon/infüzyon setleri kullanılmalıdır.

IMMUNINE uygulamadan hemen önce sulandırılmalıdır. Çözelti hemen sonra kullanılmalıdır (preparat koruyucu bir madde içermez). İnfüzyon, sulandırmadan sonraki 3 saat içinde tamamlanmalıdır, bkz. Bölüm 6.4. Sulandırılan ürünler, uygulama öncesi herhangi bir partiküler madde içerip içermediği ya da renk değiştirip değiştirmediği açısından kontrol

- 14 -

edilmelidir. Çözelti berrak ya da hafif opak görünümde olmalıdır. Bulanık görünümlü ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

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

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak üzere tozun sulandırılması:

Aseptik teknik kullanınız!

1. Çözücü (steril enjeksiyonluk su) içeren kapalı flakonun oda sıcaklığına getiriniz (maksimum + 37°C).
2. Toz flakonunun ve çözücü flakonunun koruyucu kapaklarını çıkarınız (Şekil A) ve her ikisinin de lastik tıplarını dezenfekte ediniz.
3. Ambalaj içeriğindeki 'transfer iğnesinin' koruyucu kapağını, bir ucundan döndürerek ve çekerek çıkarınız. Görünür hale gelen iğneyi çözücü flakonunun lastik tıpasına batırınız (Şekil B ve C).
4. Transfer iğnesinin diğer ucundaki koruyucu kapağını, açıkta kalan kısımlarına temas etmemeye dikkat ederek çıkarınız.
5. Çözücü flakonunu toz flakonunun üzerinde ters çevirin ve transfer iğnesinin serbest ucunu toz flakonunun kauçuk tıpasından geçirin (Şekil D). Çözücü vakum ile toz flakonuna çekilecektir.
6. İğneyi toz flakonundan çıkararak iki flakonun ayrılmasını sağlayınız (Şekil E). Çözünmeyi hızlandırmak için, toz flakonunu hafifçe çalkalayınız veya döndürünüz.

7. Tozun sulandırılması tamamlanınca, ambalaj içeriğindeki ‘havalandırma iğnesini’ takınız (Şekil F). Oluşmuş bulunan köpüklenme kaybolacaktır. Havalandırma iğnesini çıkarınız.

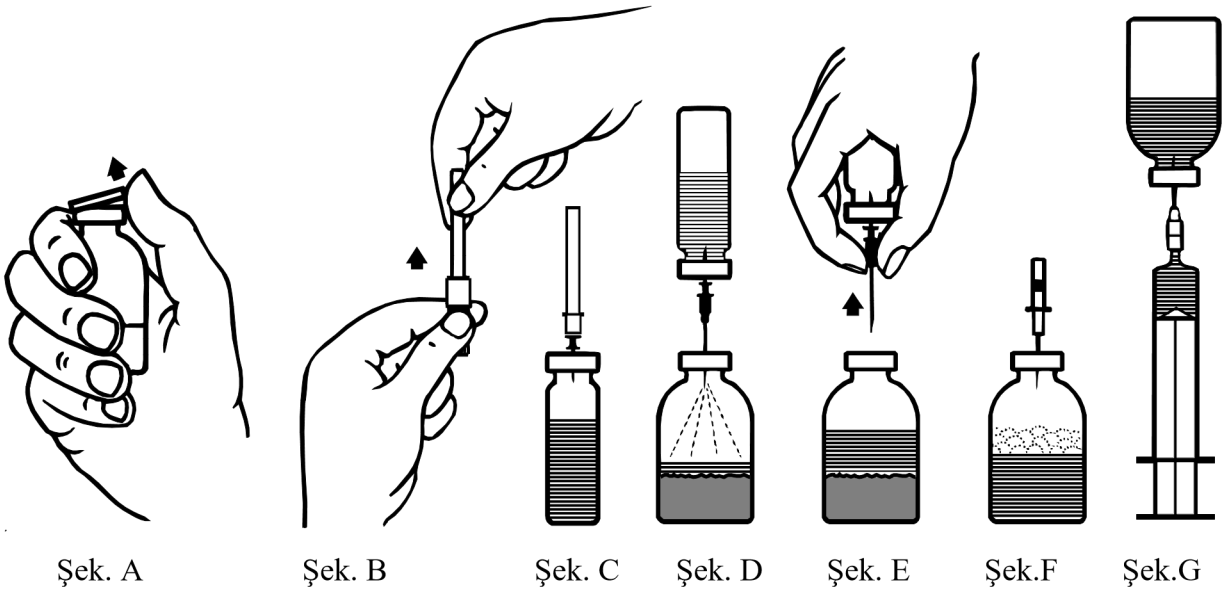
Enjeksiyon / infüzyon

Aseptik teknik kullanınız !

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

- 15 -

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



7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/126

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 12.06.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

10.02.2025