

Baxter

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>И-1012</u> , <u>14.11.2007</u>
Одобрено: <u>14.11.2007</u>

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMMUNINE 200 IU, powder and solvent for solution for injection/infusion

ИМУНАЙН 200 IU, прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон с прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 200 IU човешки коагуляционен фактор IX (*human coagulation factor IX*).

1 ml разтвор съдържа приблизително 40 IU човешки коагуляционен фактор IX, след разтваряне в 5 ml вода за инжекции.

Активността на FIX е определена чрез *in vitro* едностъпков коагуляционен метод, калибриран спрямо Европейската фармакопея.

Специфичната активност на ИМУНАЙН е ≥ 50 IU Factor IX за mg протеин.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял или леко жълтеникав лиофилизиран прах или рохкаво твърдо вещество.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под контрола на лекар-специалист в лечението на хемофилия.

Дозировка:

Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на фактор IX дефицита, локализацията и степента на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Броят единици на фактор IX, които трябва да се приложат, се изразяват в международни единици (IU), които са определени спрямо съвременен стандарт на СЗО за фактор IX съдържащи продукти. Активността на фактор IX в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (IU) активност (по отношение на Международния стандарт за фактор IX концентрати в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор IX е еквивалентна на количеството на фактор IX в 1 ml нормална човешка плазма.

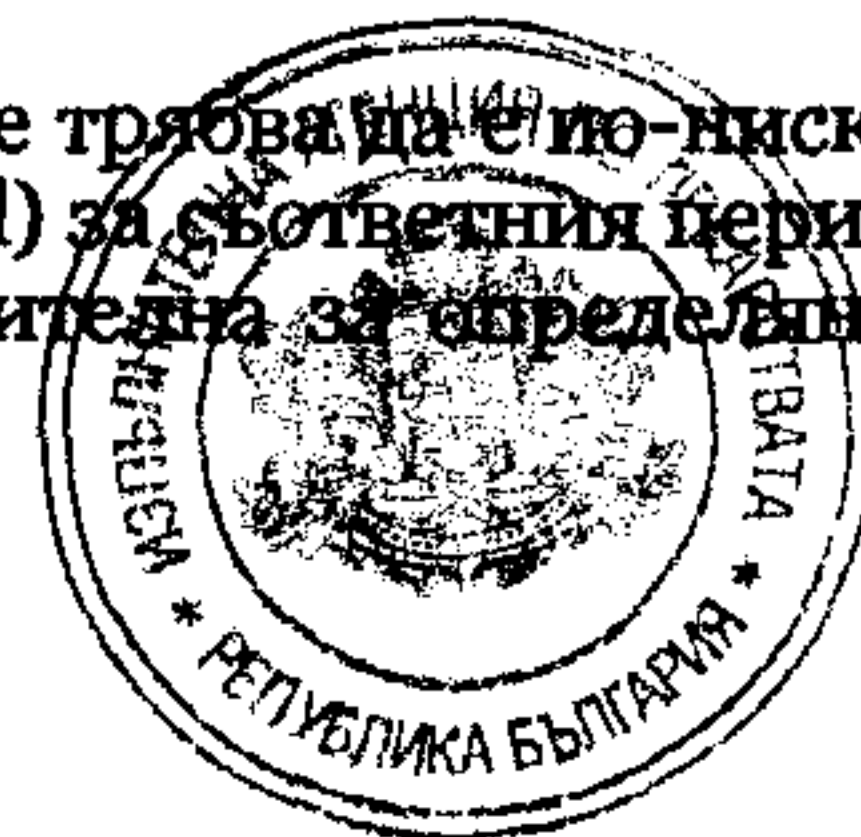
Изчисляването на необходимата доза на фактор IX се основава на емпирично установения факт, че 1 IU фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на фактор IX в плазмата приблизително с 0.9% от нормалната активност.

Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) x желано повишаване на фактор IX (%) (IU/dl) x 1.1

Количеството, което трябва да се приложи, както и честотата на приложение, трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. Обикновено продуктите, съдържащи фактор IX, рядко се налага да се прилагат повече от един път дневно.

При следните видове кръвоизливи активността на фактор IX не трябва да е по-ниска от определените нива на активност (в % от нормалното или в IU/dl) за съответния период. Следващата таблица може да бъде използвана като препоръчителна за определяне на дозировката при кръвоизливи и хирургически операции.



Вид на кръвоизлива / Тип хирургическа операция	Необходимо ниво на Фактор IX (% от нормата)	Честота на приложение (часове) / Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Начална хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 – 40	Прилага се на всеки 24 часа. Най-малко в продължение на 1 ден, докато кръвоизливът бъде овладян (показател е болката) или се постигне адекватно заздравяване на раната
Голям кръвоизлив в става, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Инфузиите се прилагат на всеки 24 часа в продължение на 3-4 дни или повече, докато болката и острите симптоми бъдат овладени.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 - 100	Инфузиите се повтарят на всеки 8 до 24 часа до овладяване на състоянието.
Хирургически операции		
Малки включ. зъбна екстракция	30 - 60	На всеки 24 часа, в продължение най-малко на 1 ден, докато се постигне адекватно заздравяване на раната.
Големи	80 – 100 (пред- и следоперативно)	Инфузиите се повтарят на всеки 8–24 часа до адекватно заздравяване на раната, след което се прилага допълнително за най-малко още 7 дни с цел поддържане активност на Ф IX от 30% до 60%.

По време на лечението се препоръчва да бъдат мониторираны нивата на фактор IX, за да се контролира прилаганата доза, както и честотата на повторните инфузии. При големи хирургически интервенции е задължително прецизно мониториране на заместителната терапия чрез кръвосъсирващ анализ (активност на фактор IX). Отговорите към фактор IX на отделните пациенти могат да варират, като на практика се постигат различни нива на *in vivo* възстановяване и се наблюдава различно време на полуживот.

За профилактично поддържащо лечение срещу кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия В обичайните дози са 20 до 40 IU фактор IX / kg телесно тегло на интервали от 3 до 4 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на приложение или по-високи дози.

Няма достатъчно клинични данни за приложението на ИМУНАЙН при деца под 6 годишна възраст.

Пациентите-хемофилици трябва да се мониторира за образуване на инхибитори срещу фактор IX. Ако не се постигат очакваните плазмени нива на фактор IX или кръвоизливът не може да се овладее с подходяща доза, трябва да се извърши изследване за наличие на инхибитор на фактор IX. При пациенти с висок титър на инхибитора трябва да се има в предвид приложението на други терапевтични варианти. При тези пациенти лечението трябва да бъде предписвано само от лекари специалисти в лечението на хемофилия.

Вижте също точка 4.4.

Начин на приложение

Продуктът се разтваря, както е описано в т. 6.6 и се инжектира или влива бавно венозно. Препоръчва се концентратът да се прилага със скорост не по-висока от 2 ml за минута.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) и/или хиперфибринолиза. След овладяване на тези процеси с подходящи средства, ИМУНАЙН трябва да се прилага само за лечение на животозастрашаващи кръвоизливи.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Както при всички интравенозно приложени протеини са възможни алергични реакции от хипертензивен тип.

Продуктът съдържа освен фактор IX и следи от други човешки протеини. Пациентът трябва да бъде информиран за ранните симптоми на реакции на свръхчувствителност като: обрив, генерализирана уртикария, чувство за стягане на гърдния кош, хрипове, хипотензия и анафилаксия. Ако по време на приложението на продукта се появят някои от изброените симптоми инжекцията/инфузията трябва да се прекрати веднага. В случай на шок, спешните действия трябва да бъдат съобразени със съвременните препоръки за лечение на шок.

Пациенти с риск от тромбози (напр. пациенти с анамнестични данни за чернодробно заболяване, тромбофилия, състояния на хиперкоагулация, ангина пекторис, коронарна болест на сърцето или остър миокарден инфаркт или при недоносени деца) внимателно трябва да бъдат мониториран за развитие на ДИК и/или тромбоза. При пациенти с предполагаем ДИК, заместителната терапия трябва да бъде спряна веднага.

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекциозни заболявания, причинени от прилагането на лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донорите чрез провеждане на скрининг на индивидуалните дарявания, както и на плазмените пулове за специфични маркери за инфекции, както и включването на вирус инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да бъдат напълно изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаването на инфекциозни причинители. Това важи и за неизвестни и отново появили се вируси и други патогени.

Тези процедури са с доказана ефективност при обвитите вируси като HIV, HBV и HCV и необвития вирус HAV.

Вирус инактивиращите/отстраняващи процедури може да имат по-ограничено въздействие спрямо вирусите без липидна обвивка, какъвто е parvovirus B19. Parvovirus B19 може да причини сериозна инфекция при бременни жени (инфектиране на плода), както и при лица с имунодефицитни състояния или повишено образуване на червени кръвни клетки (напр. при хемолитична анемия).

Препоръчват се подходящи имунизации (хепатит А и В) на пациентите при получаване на плазмени концентрати на фактор IX.

Тъй като съдържанието на натрий в максималната дневна доза може да превиши 200 mg, то може да бъде вредно за хора, които спазват бедна на натрий диета.

При повторно приложение на продукти на човешки коагулационен фактор IX пациентите трябва да бъдат мониториран за образуване на неутрализиращи антитела (инхибитори), които се определят количествено в Bethesda Units (BU) като се използва съответен биологичен тест.

В медицинската литература има съобщения за връзка между образуването на инхибитори на фактор IX и появата на алергична реакция. Ето защо пациенти, проявили алергична реакция трябва да бъдат изследвани за наличие на инхибитор. Трябва да се отбележи, че пациентите имащи инхибитори на фактор IX са с повишен риск от анафилактична реакция при последващо приложение на продукти на човешки коагулационен фактор IX.

Поради риск от развитие на реакция на свръхчувствителност при приложение на фактор IX концентрат, терапията трябва да бъде започната и проследена от лекар-специалист, който и да предприеме съответните спешни мерки за овладяване на алергичната реакция.

Приложението на фактор IX се свързва с риск от развитие на тромбоемболични усложнения, като рискът е по-висок при по-слабо пречистени продукти и при пациенти с фибринолиза и/или с дисеминирана интраваскуларна коагулопатия (ДИК). Поради потенциалния риск от тромбоемболични усложнения клиничното провладяване за ранни симптоми на тромбоза и консумптивна коагулопатия трябва да бъде предшествано от подходящи биологични тестове, когато продуктът се прилага при пациенти с чернодробни заболявания, при пациенти след хирургична интервенция, при



новородени, при пациенти с риск от тромбоза или ДИК. При всеки от тези случаи на приложение на ИМУНАЙН трябва да бъде преценяван риска спрямо очакваната полза.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия на човешки коагуляционен фактор IX с други лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни с фактор IX относно въздействието върху репродукцията. Поради редките случаи на хемофилия В при жени, няма достатъчно опит относно приложението на фактор IX по време на бременност и кърмене. Следователно ИМУНАЙН може да се използва по време на бременност и кърмене само, ако е строго показан.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ИМУНАЙН не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции се съобщават въз основа на доклади от клинични изпитвания и постмаркетингови наблюдения.

Честотата им се класифицира съобразно следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$) и много редки ($< 1/10,000$)

Доклади от клинични изпитвания

Следните нежелани лекарствени реакции се категоризират като нечести ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Сърбеж
Обрив

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения

Сърбеж в гърлото/Възпалено гърло
Суха кашлица

Съобщения от постмаркетингови наблюдения

Следните нежелани лекарствени реакции се категоризират като много редки ($< 1/10,000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX
ДИК

Нарушения на имунната система

Алергични реакции
Анафилактичен шок
Ангиоедем
Зачервяване
Генерализирана уртикария
Обрив

Нарушения на нервната система

Главоболне
Безпокойство
Сърбеж

Сърдечни нарушения

Тахикардия
Инфаркт на миокарда



Съдови нарушения

Хипотензия
Тромбоемболия
Белодробна емболия
Венозна тромбоза

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Хрипове

Стомачно-чревни нарушения

Гадене
Повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Обрив

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Втрисане
Парене и болка в мястото на инфузия
Треска
Реакции на свръхчувствителност
Сънливост
Чувство за стягане в гърдите

Възможни нежелани реакции от приложението на концентрати на човешки коагулационен фактор IX:

Свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и болка на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, понижено артериално налягане сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, чувство за стягане на гърдите, сърбеж, повръщане, хрипове) се наблюдават много рядко при лечение на пациенти с продукти, съдържащи фактор IX. В някои случаи тези реакции могат да прогресират до развитие на анафилактичен шок и това е в пряка зависимост от образуването на инхибитори на фактор IX (виж. т. 4.4).

Има съобщения за развитие на нефротичен синдром при пациенти с хемофилия B, след опити за индуциране на имунен толеранс, и с алергични реакции в анамнезата.

В редки случаи е наблюдавано повишаване на телесната температура.

Пациентите с хемофилия B могат да образуват неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX. Ако такива инхибитори се установят, състоянието ще се прояви с недостатъчен клиничен отговор към приложения фактор IX концентрат. В тези случаи се препоръчва консултация в специализирана клиника за лечение на хемофилия.

Съществува риск от настъпване на тромбоемболични явления след приложение на фактор IX съдържащ лекарствен продукт, като този риск е по-висок при ниско пречистени продукти. Употребата на ниско пречистени продукти на фактор IX е свързано с инциденти като инфаркт на миокарда, ДИК, венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Приложението на високо пречистен фактор IX много рядко е свързано с такива нежелани реакции.

За вирусологична безопасност виж. т. 4.4.

4.9 Предозиране

Досега не са съобщени симптоми на предозиране с човешки кръвосъсирващ фактор IX.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични лекарствени продукти:
кръвосъсирващ фактор IX



ATC-Code: **Bo2BD04**

Фактор IX е едноверижен гликопротеин с молекулна маса 68,000 Dalton. Той е витамин К – зависим кръвосъсирващ фактор и се синтезира в черния дроб. Фактор IX се активира чрез фактор XIa във вътрешния кръвосъсирващ път, и чрез фактор VII/тъканен фактор комплекс във външния кръвосъсирващ път. Активиран фактор IX, във комбинация с активиран фактор VIII, активира фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът след това превръща фибриногена във фибрин и се образува кръвен съсирек. Хемофилия В е свързан с пола, вроден дефект на кръвосъсирването дължащ се на понижени нива на фактор IX, и водещ до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които са спонтанни или са резултат от инцидентна или хирургична травма. Чрез заместителна терапия се повишават плазмените нива на фактор IX, което осигурява временна корекция на фактор IX дефицит и предотвратяване на опасност от кръвоизливи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възстановяването на фактор IX *in vivo* е $0,92 \pm 0,06$ IU/dl за IU/kg приложени единици (приблизително 40%), а биологичния полуживот е около 17 часа. След интравенозно приложение максимална плазмена концентрация се достига след 10 до 30 минути.

Фармакокинетична студия с 26 пациенти е показала следните резултати:

Показател	Брой	Средна стойност	SD	95%CI
Клирънс (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

5.3 Предклинични данни за безопасност

ИМУНАЙН е високо пречистен фактор IX концентрат, съдържащ само следи от други коагулационни фактори II, VII, X. Прилагането на единична доза ИМУНАЙН на опитни животни не са дали доказателства за наличието на токсикологичен и тромбогенен потенциал. Неклинични студии с прилагане на повтарящи се дози е необосновано да се провеждат, поради хетероложния характер на човешкия протеин в лабораторни животни.

Тъй като фактор IX е протеин от човешки произход, който нормално циркулира в човешката плазма, не се очакват токсични ефекти върху репродуктивната способност, нито мутагенни или канцерогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: Натриев хлорид
Натриев цитрат

Разтворител: Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

ИМУНАЙН не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Препоръчва се да се използват само приложените в опаковката набор за разтваряне и инжекция/инфузия, тъй като при използване на други такива изделия може да се получи грешка като последица от абсорбцията на фактор IX върху вътрешната им повърхност.

6.3 Срок на годност

2 години

Доказано е, че химичната и физична стабилност на разтворения ИМУНАЙН е 3 часа при температура под 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага, освен ако методът за разтваряне изключва риска от микробно



замърсяване (валидирана асептична среда). Ако не се използва веднага, отговорност за времето и условията на съхранение носи лицето, което го прилага. Разтвореният продукт не трябва да се връща обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°-8°C)! Да не се замразява!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се пази от светлина!

В рамките на означения срок на годност ИМУНАЙН може да се съхранява под 25°C за не повече от 3 месеца! Означете периода на съхранение под 25°C върху картонената кутия! Извън хладилник да се съхранява под 25°C за не повече от 3 месеца! След съхранение при 25°C ИМУНАЙН не трябва да се връща обратно в хладилник, а трябва незабавно да се използва или да се изхвърли.

6.5 Вид и състав на опаковката

ИМУНАЙН, прах за инжекционен/инфузионен разтвор, е в първична опаковка еднодозов флакон от неутрално стъкло от хидролитичен клас II. Разтворителят е в първична опаковка еднодозов флакон от неутрално стъкло от хидролитичен клас I. Флаконите с продукта са затворени с хлорбутилови каучукови запушалки. Флаконите с разтворителя са затворени с бромбутилови каучукови запушалки.

Съдържание на опаковката

- 1 флакон с Immunine 200 IU
- 1 флакон с 5 ml вода за инжекции
- 1 трансферна игла
- 1 въздушна игла
- 1 филтърна игла
- 1 игла за еднократна употреба
- 1 спринцовка за еднократна употреба (5 ml)
- 1 набор за инфузия

Големина на опаковката

1 x 200 IU

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се използват само приложените набори за инжекция/инфузия.

ИМУНАЙН трябва да се разтвори непосредствено преди приложение. Разтворът трябва да се използва бързо (продуктът не съдържа консерванти). Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесцентен.

Разтворите, които са мътни или имат утайки, не трябва да се използват. Разтвореният продукт трябва да се изследва визуално за съдържание на твърди частици или за промяна на цвета преди употреба.

Препоръчва се да се промие общия венозен път с изотоничен солев разтвор преди и след инфузията на ИМУНАЙН.

Разтваряне на праха за получаване на инжекционен/инфузионен разтвор:

Използвайте асептична техника!

1. Затоплете затворения флакон с разтворител (вода за инжекции) на стайна температура (максимум до 37°C).
2. Отстранете защитните капачки от флакона с праха и разтворителя (фиг. А) и дезинфекцирайте двете каучуковите запушалки.
3. Отстранете защитното капаче от единия край на приложената трансферна игла чрез завъртане и издърпване (фиг.В). Въведете иглата през каучуковата запушалка на флакона с разтворителя (фиг. В и С).
4. Отстранете защитното капаче от другия край на трансферната игла, като внимавате да не докоснете открития край.



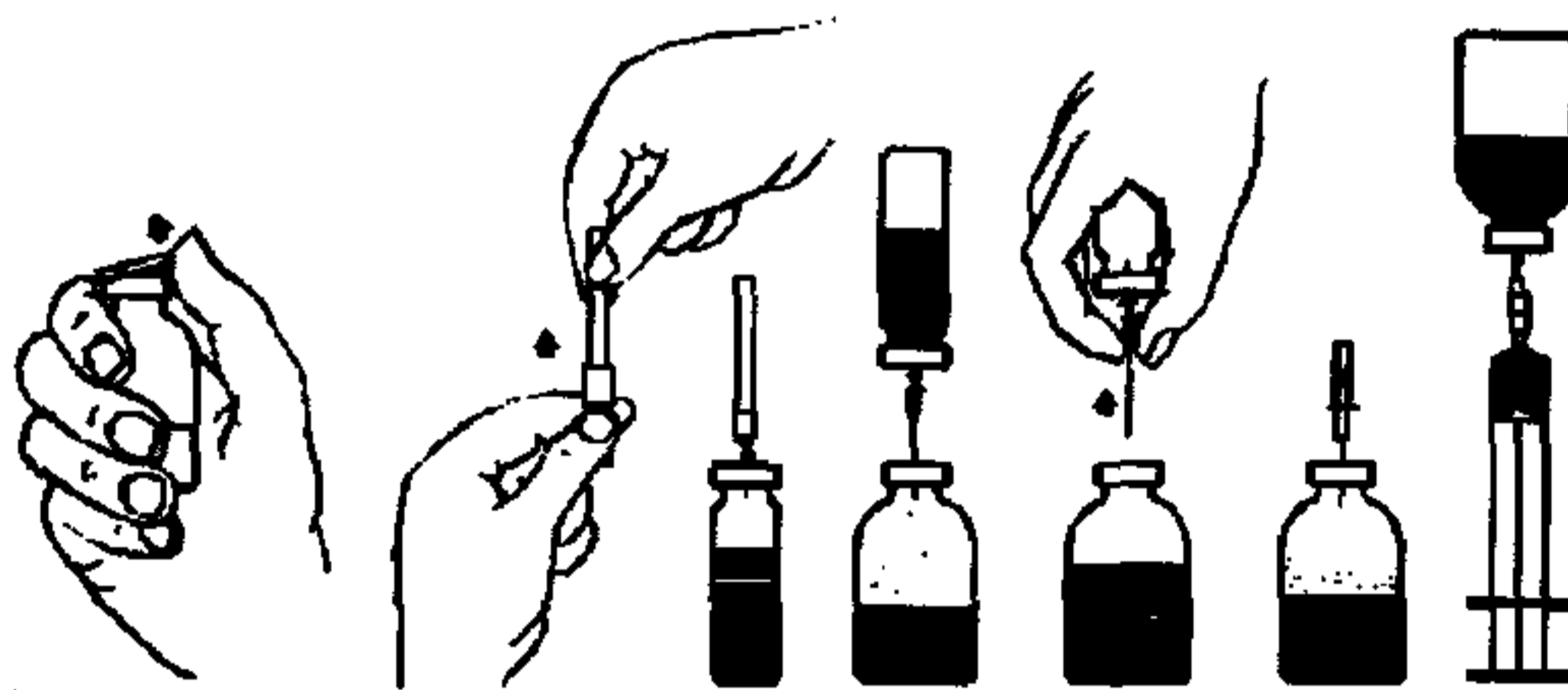
5. Обърнете флакона с разтворител над флакона с концентрат и въведете свободната игла през каучуковата запушалка на праха (фиг. D). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с прах чрез вакуум.
6. Разделете двата флакона чрез отстраняване на трансферната игла от флакона с праха (фиг. E). Внимателно разклатете или завъртете флакона с праха за да се ускори разтварянето.
7. След пълното разтваряне на праха, въведете приложената въздушна игла (фиг. F) и образуваната пяна ще изчезне. Отстранете въздушната игла.

Инжекция / инфузия:

Използвайте асептична техника!

1. Отстранете защитната капачка на приложената филтърна игла чрез завъртане и издърпване и я поставете върху спринцовката за еднократно приложение. Изтеглете разтвора в спринцовката (фиг. G).
2. Разделете спринцовката от филтърната игла и бавно инжектирайте разтвора венозно (максимална скорост за инжектиране 2ml/min) с приложената инфузионна система с крилца (или приложената игла за еднократно приложение).

Ако се прилага чрез инфузия трябва да се използва еднократната система със съответен филтър.



Фиг. А Фиг. В Фиг. С Фиг. D Фиг. E Фиг. F Фиг. G

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Име: **BAKTER AG**
☑Адрес: Industriestraße 67, A-1221 Vienna
🌐Страна: Австрия
☎Телефон: + 43 1 20 100 0
☎Факс: + 43 1 20 100 771

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

{xxxxxxxx}

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{мм /гггг}

