

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMMUNATE 250 RÜ /190 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeained: Inimese VIII hüübimisfaktor/ inimese von Willebrandi faktor

Iga vial sisaldab nimikogusena 250 RÜ inimese VIII<sup>1</sup> hüübimisfaktorit ja 190 RÜ inimese von Willebrandi faktorit<sup>2</sup> (VWF:RCo).

IMMUNATE 250 RÜ /190 RÜ sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 50 RÜ/ml inimese VIII hüübimisfaktorit ja 38 RÜ/ml inimese von Willebrandi faktorit.

VIII faktori toime (RÜ) määratakse kasutades Euroopa Farmakopöa kromogeenset analüüsi. IMMUNATE spetsiifiline aktiivsus on 70±30 RÜ FVIII mg proteiini kohta<sup>3</sup>. VWF toime (RÜ) määratakse kasutades Euroopa Farmakopöa ristotsetiini kofaktoranalüüsi (VWF:RCo).

Toodetud inimdoonorite vereplasmast.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 vial sisaldab ligikaudu 9,8 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

<sup>1</sup> FVIII aktiivsust määrati vastavalt WHO rahvusvahelisele standardile faktor VIII preparaatide kontsentratsioonidele.

<sup>2</sup> Inimese von Willebrandi faktori ristotsetiini kofaktori aktiivsust määrati vastavalt WHO rahvusvahelisele standardile plasma faktor VIII ja von Willebrandi faktorile, kontsentratsioonidele.

<sup>3</sup> Ilma stabilisaatorita (albumiinita); maksimaalne spetsiifiline aktiivsus faktor VIII ja vWF antigeeni 1:1 suhtes on 100 RÜ FVIII/mg proteiin.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge või kahvatukollane pulber või kuivaine tükk.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika kaasasündinud (A-hemofiilia) või omandatud VIII faktori puudulikkusega patsientidel.

Verejooksu ravi patsientidel, kellel esineb von Willebrandi haigus koos VIII faktori defitsiidiga, kui von Willebrandi tõve spetsiifilist ravimit ei ole saada ja kui monoteraapia desmopressiiniga (DDAVP) on ebaefektiivne või vastunäidustatud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab läbi viima hemostaatiliste häirete ravis kogenud arsti jälgimisel.

### Annustamine

#### **Annustamine A-hemofiilia korral**

Annus ja asendusravi kestvus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudusest, verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatav VIII hüübimisfaktori ühikute hulk väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), mis vastab VIII hüübimisfaktorit puudutavale WHO standardile. VIII hüübimisfaktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (suhtena normaalsesse inimplasmasse) või rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ) (suhtena vereplasmas sisalduva VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisse standardisse).

Üks VIII faktori rahvusvaheline toimeühik (RÜ) VIII faktori aktiivsust vastab ühe ml normaalse inimplasma VIII faktori aktiivsusele.

Vajaliku VIII faktori annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline toimeühik (RÜ) VIII faktorit kg kehakaalu kohta suurendab plasma VIII faktori aktiivsust ligikaudu 2% võrra normaalsest aktiivsusest.

Vajalik annus määratakse järgmise valemi järgi:

**Vajalik annus = kehakaal (kg) x soovitud VIII faktori plasmasisalduse suurenemine (%) x 0,5**

Manustatava koguse ja manustamise sageduse määramisel peab igal üksikjuhtumil lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

#### Verejooksud ja kirurgia

Hemorraagia korral ei tohi VIII faktori aktiivsus langeda alla vastava perioodi plasma aktiivsuse taset (% normaalsest või RÜ/dl).

Järgmist tabelit võib kasutada juhendina verejooksude ja kirurgia korral.

<b>Hemorraagia ulatus / kirurgiline protseduur</b>	<b>Vajalik FVIII plasmataase (% normaalsest) (RÜ/dl)</b>	<b>Manustamissagedus (tundi) / ravi kestus (päeva)</b>
<b>Hemorraagiad</b> Varane hemartroos, lihas- või suuõõnehemorraagia	20...40	Infusioone korrata iga 12 kuni 24 tunni järel vähemalt 1 päev, kuni verejooksuepisood, millele viitab valu, on lõppenud või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30...60	Infusiooni korrata iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva vältel või kauem, kuni valu ja akuutne häire on lahenenud.
Eluohtlikud hemorraagiad	60...100	Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel, kuni ohu möödumiseni.
<b>Kirurgia</b> <i>Väike operatsioon</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päeva jooksul, kuni paranemiseni.

<i>Suur operatsioon</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivselt)	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni haava piisava paranemiseni, seejärel ravi vähemalt 7 järgneva päeva jooksul 30...60 % (RÜ/dl) VIII faktori taseme säilitamiseks.
-------------------------	--------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Manustatav kogus ja manustamise sagedus peavad igal individuaalsel juhul vastama kliinilisele efektiivsusele. Teatud juhtudel (nt madalad tiitris inhibiitori olemasolul) võivad olla vajalikud suuremad annused, kui valemist kasutades saadud.

Manustatava annuse ja manustamissageduse täpsustamiseks soovitatakse ravi ajal määrata VIII faktori taset. Ulatuslike operatsioonide korral on asendusravi efektiivsuse täpne jälgimine koagulatsioonianalüüsi (plasma VIII faktori aktiivsus) kasutades hädavajalik. Patsientide vastus VIII faktori suhtes võib individuaalselt erineda, mille tõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinevad.

### Lapsed

Preparaati tuleb kasutada ettevaatusega alla 6-aastastel lastel, kelle kokkupuude VIII faktori preparaatidega on olnud piiratud, kuna selle patsiendirühma kohta pole piisavalt kliinilisi andmeid.

### **Pikaajaline profülaktika**

Verejooksude pikaajaliseks profülaktikaks raske A-hemofiiliaga patsientidel on tavalised annused 20...40 RÜ VIII faktorit kg kehakaalu kohta 2 kuni 3-päevaste intervallidega. Mõnedel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, on osutunud vajalikuks lühemad annustamise intervallid või suuremad annused.

### **Annustamine von Willebrandi haiguse korral**

Asendusravi IMMUNATE'ga verejooksude kontrollimiseks vastab A-hemofiilia raviskeemile. Et IMMUNATE sisaldab võrreldes vWF-ga suhteliselt suures koguses VIII faktorit, peab raviarst olema teadlik, et ravi jätkamine võib viia VIII:C faktori liiga suure sisalduseni, mis on tromboosi võimalik riskitegur.

### Manustamisviis

Veenisisene kasutamine.

IMMUNATE't tuleb manustada aeglaselt intravenoosse infusioonina. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 2 ml minutis.

Manustamiseelset ravimi lahustamisjuhendit vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

## **4.4 Eriolatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Ülitundlikkus

IMMUNATE kasutamisel on võimalikud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Patsientidele tuleb nende sümptomite tekkimisel soovitada ravimi kasutamine kohe lõpetada ja pöörduda oma arsti poole. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, sealhulgas nahalööve, generaliseerunud urtikaaria, lööve, nahaõhetus, sügelus, turse (sh näo ja silmalaugude turse), pigistustunne rinnas, hingeldus, düspnoe, rindkere valu, tahhükardia, hüpotensioon ja anafülaksia kuni allergilise šokini. Šoki korral tuleb rakendada kehtivat šokiravi.

### **A-hemofiiliaga patsiendid**

#### Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil.

Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

### **Von Willebrandi tõvega patsiendid**

#### Inhibiitorid

Von Willebrandi tõvega patsientidel, eriti 3. tüüpi haigusega patsientidel, võivad tekkida von Willebrandi faktori vastu neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Kui soovitud VIII faktori aktiivsuse taset vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei õnnestu sobiva annusega kontrolli alla saada, tuleb patsienti uurida VIII faktori inhibiitorite suhtes. Kui patsiendi inhibiitoritase on kõrge, ei pruugi von Willebrandi faktori ravi olla efektiivne ning tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

#### Tromboos

Esineb tromboosirisk, eriti teadaolevate kliiniliste või laboratoorsete riskiteguritega patsientidel. Seetõttu peab patsiente jälgima tromboosi varaste nähtude suhtes. Vajalik on venoosse trombemboolia profülaktika rakendamine kehtivate soovitude kohaselt. Et IMMUNATE sisaldab võrreldes vWF-ga suhteliselt suures koguses VIII faktorit, peab raviarst olema teadlik, et ravi jätkamine võib viia FVIII:C liiga suure sisalduseni. IMMUNATE'ga ravi saavatel patsientidel peab jälgima plasma FVIII:C sisaldust, et vältida püsivalt liiga suurt FVIII:C plasmasisaldust, mis on tromboosi riskitegur.

Kuna naatriumi kogus maksimaalses ööpäevases annuses võib ületada 200 mg, tuleb seda arvestada madala soolasisaldusega dieedil olevatel inimestel.

Preparaati tuleb kasutada ettevaatusega alla 6-aastastel lastel, kelle kokkupuude VIII faktori preparaatidega on olnud piiratud, kuna selle patsiendirühma kohta pole piisavalt kliinilisi andmeid.

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardsete meetodite hulka kuuluvad doonorite valik, individuaalsete donatsioonide ja plasmapoolide skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja tõhusate tootmisprotseduuride kasutamine viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Hoolimata sellest, ei saa inimese verest või plasmast valmistatud preparaatide manustamisel täiesti välistada ülekanduvate patogeenide poolt tekitatud nakkushaigusi. See kehtib ka seni tundmata viiruste ja teiste patogeenide suhtes.

Tootmisprotseduurid on arvatavalt tõhusad kestaga viiruste, nt inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) ning kestata A-hepatiidi (HAV) viiruse vastu. Kasutusel olevad meetmed võivad ilma kestata viiruste puhul, nagu parvoviirus B19, olla piiratud efektiivsusega. Parvoviirus 19 infektsioon võib olla ohtlik rasedatele (loote infektsioon) ja

immuunpuudulikkusega patsientidele või suurenenud erütropoeesiga (sh hemolüütiline aneemia) isikute jaoks.

Sobivat vaksineerimist (A ja B hepatiit) tuleb kaaluda patsientidel, kes saavad regulaarselt / korduvalt inimplasmast pärinevaid VIII faktori tooteid.

Tungivalt on soovitatav igal IMMUNATE manustamisel patsiendile dokumenteerida toote nimi ja partii number, et säilitada side patsiendi ja toote partii vahel.

IMMUNATE sisaldab veregruppide aglutiniinide isovorme (anti-A ja anti-B). A-, B- või AB-veregrupiga patsientidel võib lühikeste intervallidega korduvmanustamise või väga suurte annuste manustamise tagajärjel tekkida hemolüüs.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

IMMUNATE koostoimeid ei ole uuritud.

Inimese VIII hüübimisfaktori preparaate koostoimetest teiste ravimitega ei ole teatatud.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Loomadel ei ole reproduktiooni uuringuid VIII faktoriga läbi viidud. Kuna A-hemofiilia esineb naistel harva, puudub kogemus VIII faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib IMMUNATE't raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult kindla näidustuse esinemisel.

Parvoviirus B19 infektsiooni kohta vt lõik 4.4.

Immunate mõju viljakusele ei ole teada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

IMMUNATE toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole teada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### **Inimese plasmast toodetud VIII hüübimisfaktorite kasutamisel on võimalikud järgmised kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Harva on täheldatud ülitundlikkus või allergilisi reaktsioone (sh angioödem, põletus- ja kõrvetustunne süstekohal, külmavärinad, nahaõhetus, üldine urtikaaria, nahalööve, peavalu, lööve, sügelus, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnas, düspnoe, kipitus, oksendamine, hingeldamine), mis võivad mõnikord välja areneda raskeks anafülaksiaks (sh šokk). Patsientidele tuleb soovitada selliste nähtude ilmnemisel koheselt arsti poole pöörduda (vt lõik 4.4).

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas IMMUNATE'ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hemofiilia keskusega.

Von Willebrandi tõvega patsientidel, eriti 3. tüüpi haigusega patsientidel, võivad väga harva tekkida von Willebrandi faktori vastu neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Inhibiitorite tekkimisel on kliiniline ravivastus ebapiisav. Mainitud antikehad võivad esineda koos anafülaktiliste reaktsioonidega. Seetõttu peab anafülaktilise reaktsiooniga patsientidel hindama inhibiitori esinemist. Sellistel juhtudel soovitatakse pöörduda spetsiaalsesse hemofiiliakeskusesse.

Kui preparaati manustatakse suurtes kogustes A-, B- või AB-veregrupiga patsientidele, võib neil tekkida hemolüüs.

Haigustekitajate ülekandumise ohutusteabe kohta vt lõik 4.4.

### **Kõrvaltoimed, millest on teatatud IMMUNATE kliiniliste uuringute aruannetes ja turuletulekujärgselt**

#### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõtte MedDRA organsüsteemi klasside järgi (SOC ja eelistatud termini tase).

Esinemissagedust on hinnatud vastavalt järgmistele konventsioonidele:

väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>MedDRA organsüsteemi klass (SOC)</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Esinemissagedus</b>
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt <sup>1</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII faktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) <sup>2</sup> Väga sage (PUP) <sup>2</sup>
	Koagulopaatia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Rahutus	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Paresteesia	Teadmata
	Pearinglus	Teadmata
	Peavalu	Teadmata
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Teadmata
Südame häired	Tahhükardia	Teadmata
	Palpitatsioonid	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Teadmata
	Nahaõhetus	Teadmata
	Kahvatus	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Teadmata
	Köha	Teadmata
Seedetrakti häired	Oksendamine	Teadmata
	Iiveldus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nõgeslööve	Teadmata
	Lööve (sh erütematoosne ja papuloosne lööve)	Teadmata
	Sügelus	Teadmata
	Erüteem	Teadmata
	Hüperhidroos	Teadmata
	Neurodermatiit	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe valu	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Rindkere valu	Teadmata
	Ebamugavustunne rinnus	Teadmata
	Turse (sh perifeerne, näo ja silmalaugude turse)	Teadmata
	Palavik	Teadmata
	Külmavärinad	Teadmata
	Süstekoha reaktsioonid (sh põletustunne)	Teadmata
	Valu	Teadmata

<sup>1</sup> 5 patsienti hõlmanud kliinilises uuringus esines 329 infusiooni kohta üks ülitundlikkusreaktsioon.

<sup>2</sup> Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid, PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Võib esineda tromboos. Vt lõik 4.4.

A-, B- või AB-vererühmaga patsientidel võib tekkida hemolüüs. Vt lõik 4.4.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained: von Willebrandi faktori ja VIII hüübimisfaktori kombinatsioon.

ATC-kood: B02BD06.

VIII faktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor), millel on erinevad füsioloogilised omadused. Kui preparaati manustatakse hemofiiliapatsiendile, seondub VIII faktor patsiendi vereringes von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muutmist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muundab protrombiini trombiiniks, mis omakorda muudab fibrinogeeni fibriniiks ja verehüüve saab tekkida. A-hemofilia on suguliiteline pärilik vere koagulatsioonihäire, mil VIII faktori aktiivsus on suurel määral vähenenud ja mille tõttu tekivad spontaanselt või vigastus- või kirurgilise traumaga profuussed verejooksud liigestes, lihastes ja siseorganites. Asendusravi käigus VIII faktori tase plasmas tõuseb, korrigeerides ajutiselt faktori puudulikkust ning hüübimishäireid.

Lisaks oma rollile VIII faktorit kaitsva valguna, vahendab von Willebrandi faktor (VWF) trombotsüütide adhesiooni vaskulaarse kahjustuse kohale ja omab rolli trombotsüütide agregatsioonis.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Kõiki IMMUNATE farmakokineetilisi parameetreid mõõdeti raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII faktori tase  $\leq 1\%$ ). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades kromogeenset FVIII analüüsi. 18-l, üle 12-aastase, eelnevalt ravitud patsiendil läbi viidud *crossover* uuringu tulemusel saadud farmakokineetilised parameetrid on toodud allpool olevas tabelis.

Kokkuvõte IMMUNATE farmakokineetiliste parameetrite kohta 18 raske A-hemofiiliaga patsiendil (annus = 50 RÜ/kg).

Parameeter				
	Keskmine	SD	Mediaan	90% CI
AUC <sub>0-∞</sub> ([RÜxh]/ml)	12.2	3.1	12.4	11.1 kuni 13.2
C <sub>max</sub> (RÜ/ml)	1.0	0.3	0.9	0.8 kuni 1.0
T <sub>max</sub> (h)	0.3	0.1	0.3	0.3 kuni 0.3
Terminaalne poolväärtusaeg (h)	12.7	3.2	12.2	10.8 kuni 15.3
Kliirens (ml/h)	283	146	232	199 kuni 254
Keskmine organismis püsimise aeg (h)	15.3	3.6	15.3	12.1 kuni 17.2
V <sub>ss</sub> (ml)	4166	2021	3613	2815 kuni 4034
Pikaajaline taastumine ([RÜ/ml]/[RÜ/kg])	0.020	0.006	0.019	0.016 kuni 0.020

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

IMMUNATE's sisalduv inimese vere VIII koagulatsioonifaktor on inimplasma normaalne koostisosa ja toimib nagu endogeenne VIII faktor.

Prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, lokaalse tolerantsuse ja immunogeensuse uuringute alusel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Pulber:*

Inimese albumiin

Glütsiin

Naatriumkloriid

Naatriumtsitraat

Lüsiinvesinikkloriid

Kaltsiumkloriid

*Lahusti:*

Steriliseeritud süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimprepraati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kasutada tuleb ainult kaasasolevaid infusioonivahendeid, kuna inimese VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede infusioonivahendite siseseintele ja seetõttu võib ravi ebaõnnestuda.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud toatemperatuuril 3 tunni jooksul. Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu (kontrollitud ja valideeritud aspetilistes tingimustes), tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Valmistatud ravimit ei tohi külmkappi tagasi panna.

Kõlblikkusaja jooksul võib ravimit hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud. Märkige toatemperatuuril säilitamise kuupäev pakendile. Selle perioodi lõpus ei tohi toodet tagasi külmkappi panna, vaid ravim tuleb koheselt ära kasutada või hävitada.



## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida jahedas (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulber kui ka lahusti on üheannuselistes klaasviaalides, EP (pulber: hüdrolüütiline II tüüp, lahusti: hüdrolüütiline I tüüp), mis on suletud butüülkummist korkidega, EP.

### Iga pakend sisaldab:

1 IMMUNATE 250 RÜ /190 RÜ viaal

1 viaal steriliseeritud süsteveega (5 ml)

1 ülekande/filtri komplekt

1 ühekordne süstal (5 ml)

1 ühekordne nõel

1 tiibadega infusioonikomplekt.

**Pakendi suurus:** 1 x 250 RÜ /190 RÜ

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamiseks kasutage ainult pakendis olevat manustamiskomplekti. IMMUNATE tuleb valmistada vahetult enne manustamist, kuna preparaat ei sisalda konservante.

Valmistatud ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Valmistatud lahuseid, mis on hägused või sisaldavad sadet, ei tohi kasutada.

Enne ja pärast IMMUNATE manustamist on soovitatav paigaldatud venoosset juurdepääsuvahendit isotoonilise füsioloogilise lahusega loputada.

### Pulbri lahustamine

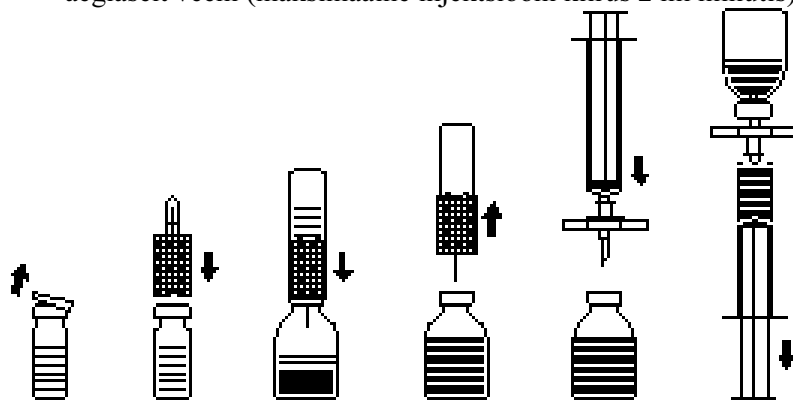
Kasutage aseptilisi töövõtteid!

1. Soojendage avamata lahustiviaal (steriliseeritud süstevesi) kuni toatemperatuurini (maksimaalselt 37°C).
2. Eemaldage kaitsekorgid pulbriviaalilt ja lahustiviaalilt (joonis A) ja puhastage mõlema kummikorgid.
3. Asetage laineline ülekandekomplekti serv lahusti viaalile ja suruge see paika (joonis B).
4. Eemaldage kaitsekate ülekandekomplekti teiselt otsalt, Veenduge, et te ei puuduta katmata otsa.
5. Pöörake ülekandekomplekt koos küljes oleva lahustiviaaliga pulbriviaali kohale ja lükake vaba nõel läbi pulbriviaali kummikorgi (joonis C). Lahusti tõmmatakse vaakumiga pulbriviaali.
6. Ligikaudu ühe minuti pärast eraldage viaalid teineteisest (joonis D). Et preparaat lahustub kiiresti, liigutage kontsentradi viaali ainult kergelt, kui üldse. **ÄRGE RAPUTAGE VIAALI SISU. ÄRGE PÖÖRAKE PULBRIVIAALI ÜMBER ENNE, KUI OLETE VALMIS SELLE SISU VÄLJA TÕMBAMA.**
7. Enne manustamist tuleb valmistatud lahust visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutumise suhtes. Isegi juhul, kui valmistamise protseduuri rangelt jälgida, võib lahuses mõnikord väikseid osakesi näha. Kaasasolev filtrikomplekt eemaldab osakesed ja etiketil märgitud toimeaine sisaldus ei vähene.

### Manustamine

Kasutage aseptilisi töövõtteid!

1. Korgist pärinevate kummiosakeste manustamise vältimiseks koos ravimiga (mikroembolismi oht) kasutage kaasasolevat filtrikomplekti. Lahustatud preparaadi väljatõmbamiseks sobitage filtrinõel kaasasolevale ühekordsele süstlale ja lükake see läbi kummikorgi (joonis E).
2. Eemaldage süstal hetkeks filtrinõelalt. Õhk siseneb pulbrivialli ja tekkinud vaht langeb kokku. Seejärel tõmmake lahus läbi filtrinõela süstlasse (joonis F).
3. Eemaldage filtrinõel süstlalt ja süstige lahus kaasasoleva liblikinfusioonikomplekti või nõela abil aeglaselt veeni (maksimaalne injektsiooni kiirus 2 ml minutis).



joonis A

joonis B

joonis C

joonis D

joonis E

joonis F

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Vienna  
 Austria

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

313200

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.08.2007

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2017