

Immunate

R F

Takeda Pharma

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE
(Tillhandahålls ej) (Klar eller något opalescent.)

Faktor VIII-koncentrat. S/D-behandlat.

Aktiv substans:

Koagulationsfaktor VIII, human

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Immunate pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE,
500 IE och 1000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-14

Ytterligare information om detta läkemedel finns på
Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se .

Indikationer

Profylax och behandling av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist).

Denna produkt kan användas vid behandling av förvärvad faktor VIII-brist.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandlingen bör påbörjas i samband med läkare med erfarenhet av hemofilibehandling.

Behandlingsuppföljning

Under behandlingens gång rekommenderas lämplig bestämning av faktor VIII-nivåerna för att ge vägledning om erforderlig dos och doseringsintervall vid upprepade infusioner. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom analys av faktor VIII-aktivitet i plasma är nödvändig vid större kirurgiskt ingrepp. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII-behandling, uppnå olika nivåer av in vivo-recovery och uppvisa olika halveringstider. Dos som baseras på kroppsvikten kan kräva justering för patienter med under- eller övervikt.

Om blödningen inte kan kontrolleras med den ordinerade dosen faktor VIII ska plasmanivån av faktor VIII bestämmas och en tillräcklig dos Immunate administreras för att få ett tillfredsställande behandlingssvar.

Under vissa omständigheter (t.ex. vid närvaro av inhibitor i låg titer) kan högre doser än de föreskrivna vara nödvändiga.

Dosering

Dosering och substitutionsterapins längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, lokaliseringen och utbredningen av blödningen samt patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter av administrerat faktor VIII uttrycks i internationella enheter (IE), i enlighet med aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrycks antingen i procent (relaterat till normal human plasma) eller i internationella enheter (relaterat till internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i 1 ml normal, human plasma.

Beräkningen av erforderlig dos faktor VIII grundas på erfarenheten att 1 IE faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 – 2% av normal aktivitet.

Erforderlig dos beräknas enligt följande formel:

Erforderlig dos = kroppsvikt (kg) x önskad höjning av faktor VIII (IE/ml) x 0,5

Dos och doseringsintervall bör anpassas till den kliniska effekten i det enskilda fallet.

I händelse av följande hemorragiska händelser bör faktor VIII-aktiviteten inte understiga den givna plasmaaktivitetsnivån under motsvarande period. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödning och kirurgi:

Grad av blödning / Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (% av normalt IE/dl)	Doseringsintervall (timmar)/ Behandlingens längd (dagar)
Blödning Tidig hemartros, muskelblödning eller munblödning	20-40	Upprepa var 12-24 timme minst 1 dag tills blödningsepisoden (upplevd smärta) upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödningar eller hematom	30-60	Upprepa infusionen var 12-24 timme i 3-4 dagar eller längre tills smärtlindring och den akuta rörelsebegränsningen hävts.
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills det kritiska tillståndet är över.
Kirurgi Mindre:	30-60 80-100	

Inklusive tandutdragning	(pre-och postoperativt)	Infusion var 24 timme, minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
Större		Upprepa infusionen var 8-24 timme tills sårhäkning inträtt, fortsatt därefter behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (30-60 IE/dl)

Under vissa omständigheter (t.ex. vid närvaro av inhibitor i låg titer) kan högre doser än de som beräknats med hjälp av formeln vara nödvändiga.

Vid långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili A är vanlig dos 20-40 IE faktor VIII/kg kroppsvikt varannan till var tredje dag.

I en del fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre dos behövas.

Patienterna bör monitoreras med avseende på utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Om den förväntade faktor VIII-aktiviteten i plasma inte uppnås eller om blödningskontroll inte uppnås med beräknad dos, bör analys utföras för att bestämma om faktor VIII-inhibitorer finns närvarande. Hos patienter med höga antikroppsnivåer är det möjligt att behandling med faktor VIII ej är kliniskt effektivt. I dessa

fall bör andra behandlingsalternativ övervägas. Behandlingen ska ombesörjas av läkare med erfarenhet av vård av patienter med hemofili. Se även Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet.

Pediatrisk population

Doseringen vid hemofili A hos barn och ungdomar < 18 år baseras på kroppsvikten och baseras därför generellt på samma riktlinjer som för vuxna. Mängden och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet (se avsnitt Varningar och försiktighet). Kliniska data för barn under 6 års ålder är begränsade (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Bered läkemedlet enligt beskrivningen i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering och injicera eller infundera långsamt intravenöst. Det rekommenderas att inte överstiga en administreringshastighet av 2 ml/min.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Som för alla intravenösa proteinläkemedel finns en risk för allergiliknande överkänslighetsreaktioner. Produkten innehåller

andra humana proteiner utöver faktor VIII, i huvudsak humant albumin.

Patienten bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, såsom hudutslag, nässelfeber, värmevallningar, pruritus, ödem (inkl. ansikts- och ögonlocksödem) tryck över bröstet, smärta i bröstet, andningssvårigheter, dyspné, takykardi, hypotoni och anafylaxi. Patienterna bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om något av dessa symtom uppstår. Chock behandlas enligt gällande riktlinjer. Andra reaktioner, såsom frossa, pyrexia och illamående har också rapporterats vid användning av Immunate.

Hos patienter med venös tromboembolism i anamnesen, har identifiering av höga endogena nivåer av faktor VIII, förknippats med en ökad risk för efterföljande trombotiska händelser.

Hos patienter som får von Willebrand-faktorprodukter med faktor VIII, ska plasmanivåerna av VIII:C övervakas, för att undvika ihållande förhöjda nivåer av faktor VIII:C i plasma, vilket kan öka risken för trombotiska händelser.

Profylax mot venös tromboembolism ska initieras enligt gällande rekommendationer.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV samt det icke-höljeförsedda viruset HAV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Lämplig vaccination (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat får plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat.

Immunate innehåller isoagglutinin (anti-A och anti-B). Hos patienter med blodgrupp A, B eller AB kan hemolys förekomma efter upprepad administrering med korta intervall eller vid mycket höga doser, som kan ges inom en kort period vid immuntoleransinduktion i behandlingen av faktor VIII inhibitorer för hemofili A patienter.

Det är nödvändigt att identifiera koagulationsstörningen som faktor VIII brist (hemofili A) före administrering av Immunate. Ingen nytta kan förväntas vid behandling av brist på andra koagulationsfaktorer.

Inhibitorer (patienter med hemofili A)

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den

modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men fortsätter hela livet även om risken är mindre.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, som förekommer övergående eller är konsekvent låg, utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Immunate innehåller natrium

250 IE, 500 IE: Detta läkemedel innehåller 9,8 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

1000 IE: Detta läkemedel innehåller 19,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Pediatrisk population

Immunate ska ges med försiktighet till barn under 6 års ålder som har haft begränsad exponering för faktor VIII-preparat då kliniska data för denna patientgrupp är begränsad.

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både för vuxna och barn.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Immunate. Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor VIII och andra läkemedel är kända.

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII. Då hemofili A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under graviditet. Därför bör faktor VIII användas under graviditet endast om klar indikation föreligger. Se avsnitt Varningar och försiktighet för information om parvovirus B19-infektion.

Amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII. Då hemofili A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under amning. Därför bör faktor VIII användas under amning endast om klar indikation föreligger.

Se avsnitt Varningar och försiktighet för information om parvovirus B19-infektion.

Trafik

Inga effekter på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har observerats.

Biverkningar

Överkänslighets- eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla på injektions-/infusionsstället, frossa, rodnad, nässelutslag, huvudvärk, hudutslag, hypotension, trötthet, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, andningssvårigheter) har förekommit ibland och har i vissa fall övergått till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

I sällsynta fall har feber förekommit.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Immunate. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Hemolys kan inträffa efter administrering av höga doser till patienter med blodgrupp A, B eller AB.

För information om virussäkerhet se Varningar och försiktighet.

Frekvenserna i tabellen nedan har utvärderats enligt följande begrepp:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*
Psykiska störningar	Rastlöshet	Inga kända
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi	Inga kända
	Yrsel	Inga kända
	Huvudvärk	Inga kända
Ögon	Ögonlocksödem	Inga kända
Hjärtat	Takykardi	Inga kända
	Palpitationer	Inga kända
Blodkärl	Hypotoni	Inga kända
	Värmevallning	Inga kända
	Bleket	Inga kända
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Inga kända
	Hosta	Inga kända
Magtarmkanalen	Kräkning	Inga kända
	Illamående	Inga kända
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Inga kända
		Inga kända

	Utslag (inklusive erytematöst och papulöst utslag)	
	Pruritus	Inga kända
	Erytem	Inga kända
	Hyperhidros	Inga kända
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Inga kända
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta i bröstet	Inga kända
	Obehagskänsla i bröstet	Inga kända
	Ödem (inklusive perifert ödem och ansiktsödem)	Inga kända
	Pyrexia	Inga kända
	Frossa	Inga kända
	Reaktion på injektionsstället (inklusive brännande känsla)	Inga kända

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga symtom på överdosering har rapporterats för humana koagulationsfaktor VIII-preparat.

Risk för tromboemboliska händelser kan inträffa, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Risk för hemolys hos patienter med blodgrupp A, B eller AB.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska funktioner.

När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation.

Aktiverad faktor VIII fungerar som en co-faktor för aktiverad faktor IX, vilken påskyndar aktiveringen av faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur omvandlar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en

ärftlig könsbunden koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och resulterar i rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsterapi kan plasmanivåerna av faktor VIII höjas och därigenom ge en tillfällig korrigerande faktorbristen och blödningstendenser.

Förutom att vara ett faktor VIII-skyddande protein medierar von Willebrand-faktorn adhesion av trombocyter till kärlskador och medverkar vid trombocyttaggregation.

Farmakokinetik

Efter injektion når nivån på faktor-VIII-aktiviteten i plasma mellan 80 - 120 % av den förväntade nivån. Vid en farmakokinetisk studie bestämdes genomsnittligt *in vivo* recovery av faktor VIII efter administration av Immunate till cirka 100 %.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma minskar exponentiellt i två faser. I den initiala fasen sker distributionen mellan intravaskulära och andra kompartment (kroppsvätskor) med en halveringstid för eliminering från plasma på 3-6 timmar. Cirka 2/3 – 3/4 av faktor VIII stannar kvar i cirkulationen. I den senare och långsammare fasen (som sannolikt återspeglar förbrukningen av faktor VIII), varierar halveringstiden mellan 8-20 timmar, med ett genomsnitt på 12 timmar. Detta verkar överensstämma med den verkliga biologiska halveringstiden. I ovannämnda studie med Immunate bestämdes halveringstiden för faktor VIII genom såväl modellberoende som modelloberoende metoder. Det medelvärde som erhöles var i båda fallen elva timmar.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga säkerhetsuppgifter av betydelse från prekliniska studier utöver det som beskrivs i andra delar av produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Immunate tillhandahålls som pulver och vätska för injektionsvätska , innehållande nominellt

250 IE, 500 IE respektive 1000 IE human koagulationsfaktor VIII per injektionsflaska.

Immunate 250 IE innehåller cirka 50 IE / ml (250 IE/ 5 ml) human koagulationsfaktor VIII när pulvret är upplöst med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Immunate 500 IE respektive 1000 IE innehåller båda cirka 100 IE / ml human koagulationsfaktor VIII när pulvret är upplöst med 5 respektive 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

Styrkan (IE) bestäms enligt den europeiska farmakopéns kromogena assay, som använder världshälsoorganisationens (WHO) internationella standard. Den specifika aktiviteten för Immunate är cirka 70 IE/mg protein.

Hjälpämne med känd effekt

250 IE, 500 IE: Natrium (9,8 mg per injektionsflaska)

1000 IE: Natrium (19,6 mg per injektionsflaska)

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Albumin

Glycin

Lysinhydroklorid

Natriumklorid

Trinatriumcitratdihydrat

Kalciumkloriddihydrat

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel.

Endast de bipackade injektions-/infusionsseten ska användas eftersom faktor VIII kan adsorberas till innerväggarna på andra infusionstillbehör, och därigenom finns risk för utebliven behandlingseffekt.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för Immunate efter beredning har påvisats under 3 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2° C - 8° C). Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Immunate skall beredas strax före administrering. Beredd lösning bör användas så snart som möjligt, eftersom lösningen inte innehåller konserveringsmedel.

Beredning- Använd aseptisk teknik:

1. Värm den oöppnade flaskan innehållande spädningsvätska (aqua ad iniect.) till rums- eller kroppstemperatur (max. 37 °C).
1. Avlägsna skyddshättorna från flaskorna med pulver och vatten (fig. A) och desinficera båda gummipropparna.
2. Tag överföringskanylen och tryck dess vågiga kant på vattenflaskan (fig. B).
3. Avlägsna skyddshöljet från den andra änden av överföringskanylen utan att vidröra den fria nålen.
4. Vänd vattenflaskan och överföringskanyl upp och ned över flaskan med pulver och stick in den fria nålen genom gummiproppens mitt, så långt det går, på flaskan med pulver (fig. C). Vattnet sugas in i flaskan med pulver genom vakuum.
5. Ta efter cirka en minut isär de båda flaskorna genom att ta bort överföringskanylen, kopplad till vattenflaskan, från flaskan med pulver (fig. D). Då preparatet löser sig lätt, rulla eventuellt flaskan mycket försiktigt några varv så att pulvret löser sig helt. *OBS! Skaka inte flaskan.*
6. Lösningen bör vara klar eller svagt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga, missfärgade eller har fällning. Eventuellt oanvänd lösning skall kasseras enligt lokala riktlinjer.

Injektion:

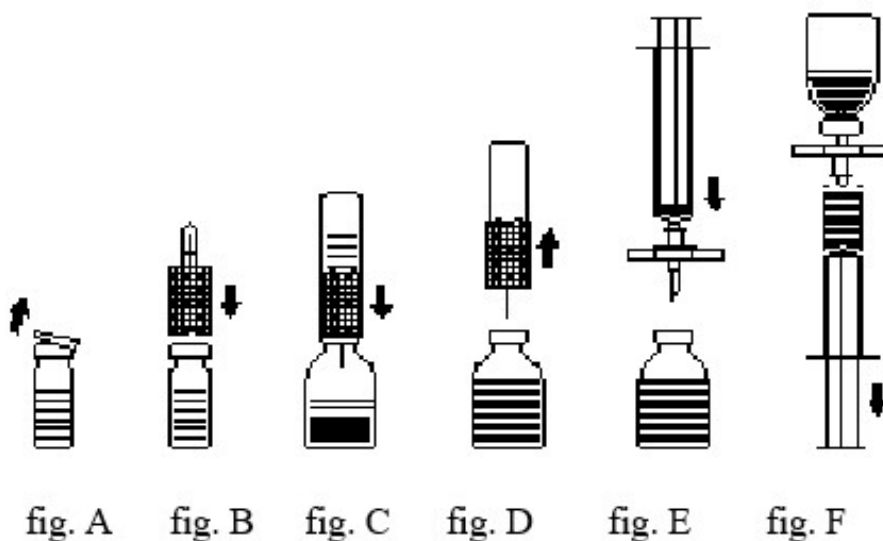
1. För att undvika att partiklar från gummiproppen administreras tillsammans med läkemedlet (risk för mikroembolism) ska den

bifogade filternålen användas. Sätt fast filternålen på medföljande engångsspruta och stick in den genom gummiproppen (fig. E).

1. Eventuellt skum försvinner om sprutan tas bort ett ögonblick från filternålen.
2. Dra upp lösningen i sprutan via filternålen (fig. F).
3. Tag bort filternålen från sprutan och injicera långsamt lösningen intravenöst (maximal injektionshastighet: 2 ml per minut) med den medföljande "butterfly"-nålen (eller med engångsnålen).

Infusion:

Om lösningen ges som infusion skall ett infusionsset för engångsbruk med lämpligt filter användas.



Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE Klar eller något opalescent.

5 milliliter injektionsflaska, tillhandahålls ej

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Klar eller något opalescent.

5 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Klar eller något opalescent.

10 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls ej*