

Immunate

R F

Shire Sweden

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

Faktor VIII-koncentrat. S/D-behandlat.

Aktiv substans:

Koagulationsfaktor VIII, human

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Shire Sweden 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: 2017-12-27

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.

Dosering

Behandlingen bör påbörjas i samband med läkare med erfarenhet av hemofilibehandling. Dosering och substitutionsterapins längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, lokaliseringen och utbredningen av blödningen samt patientens kliniska tillstånd. Under vissa omständigheter (t.ex. vid närvaro av inhibitor i låg titer) kan högre doser än de föreskrivna vara nödvändiga.

Dosering

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)/Behandlinge ns 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:Inklusive tandutdragning	30-60	Infusion var 24 timme, minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.

Grad av blödning / Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (% av normalt)(IE/dl)	Doseringsintervall (timmar)/Behandlinge ns längd (dagar)
Blödning		
Större	80-100 (pre-och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills sårläkning inträtt, fortsätt därefter behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (30-60 IE/dl)

Mängden och doseringsintervallen ska anpassas till det kliniska svaret i det individuella fallet. 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. 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. 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.

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.

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 antikropps-nivåer 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 avsnitt Varningar och försiktighet.

Administreringsätt

Bered läkemedlet och injicera eller infundera långsamt intravenöst. Det rekommenderas att inte överstiga en administreringshastighet av 2 ml/min.

Varningar och försiktighet

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.

Då mängden natrium i den maximala dagsdosen överstiger 200 mg, kan det vara skadligt för personer som står på en låg natriumdiet.

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.

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.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Immunate ges till en patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Inhibitorer

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 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 exponeringsdagar.

Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII-produkt till en annan hos tidigare behandlade patienter med mer än 100 exponeringsdagar och med inhibitorutveckling i anamnesen. Därför rekommenderas att alla patienter noga övervakas med avseende på förekomst av inhibitorer när man byter till en annan produkt.

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.

Interaktioner

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

Graviditet

Kategori B:2.

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 och amning. Därför bör faktor VIII användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

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

Amning

Grupp IVa.

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.

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 avsnitt 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
Immunsytemet	Överkänslighet	Mindre vanliga

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blod 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
	Blekhet	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
	Utslag (inklusive erytematöst och papulöst utslag)	Inga kända
	Pruritus	Inga kända
	Erytem	Inga kända

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	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

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

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 av 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.

Innehåll

I. *Pulver*: Antihemofilifaktorkoncentrat från human plasma innehållande koagulationsfaktor VIII ca 250, 500 resp. 1000 IE, albumin, glycin, lysinhydroklorid, natriumklorid, trinatriumcitratdihydrat, kalciumkloriddihydrat. II. *Spädningsvätska*: Vatten för injektionsvätskor, 5 resp. 10 ml.

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

Kemisk och fysikalisk stabilitet för Immunate efter beredning har påvisats under 3 timmar vid 25°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Immunate skall beredas strax före administrering. Beredd lösning bör användas så snart som möjligt, eftersom lösningen inte innehåller konserveringsmedel. 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.

Förpackningsinformation

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

5 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls för närvarande ej*

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

5 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls för närvarande ej*

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

10 milliliter injektionsflaska, 3764:90, F, Övriga förskrivare: tandläkare