

BROSUR : INFORMASI UNTUK PASIEN

IMMUNINE 600 IU

Serbuk dan pelarut untuk larutan injeksi
Human coagulation factor IX

Bacalah keseluruhan brosur ini dengan seksama sebelum Anda mulai menggunakan obat ini karena brosur ini berisi informasi penting untuk anda.

- Simpan brosur ini. Anda mungkin memerlukan nya lagi.
- Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda.
- Obat ini telah diresepkan hanya untuk Anda. Jangan berikan kepada orang lain karena dapat membahayakan mereka walaupun tanda-tanda penyakit mereka sama dengan Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan dengan dokter atau apoteker Anda. Termasuk segala kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini. Lihat bagian 4.

Apa isi brosur ini

1. Apa itu Immunine dan apa kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan Immunine
3. Bagaimana cara menggunakan Immunine
4. Kemungkinan efek samping
5. Cara penyimpanan Immunine
6. Isi kemasan dan informasi lain

1. Apa itu Immunine dan apa kegunaannya

Isi Immunine

Serbuk

- Zat aktif berupa *human coagulation factor IX*. Satu vial serbuk untuk larutan injeksi mengandung 600 IU *human coagulation factor IX*.
1 mL larutan mengandung sekitar 120 IU *human coagulation factor IX*, saat direkonstitusi dengan 5 mL *Sterilized Water for Injection*.
- Komponen lainnya adalah natrium klorida dan natrium sitrat

Pelarut

- *Sterilised Water for Injections*

Immunine adalah konsentrat faktor koagulasi IX yang berasal dari plasma manusia. Faktor IX dalam Immunine mengganti faktor IX yang kurang atau tidak berfungsi dengan baik pada pasien hemofilia B. Hemofilia B adalah kelainan koagulasi darah hereditas terkait jenis kelamin akibat penurunan kadar faktor IX dalam darah. Hal ini menyebabkan perdarahan hebat pada sendi, otot dan organ dalam, baik terjadi secara spontan maupun akibat trauma tidak disengaja atau karena pembedahan.

Pemberian Immunine secara temporer mengoreksi kekurangan faktor IX dan mengurangi kecenderungan perdarahan.

Immunine digunakan untuk pengobatan dan pencegahan perdarahan pada pasien yang lahir dengan hemofilia B.

Immunine diindikasikan untuk usia mulai dari 6 tahun sampai dewasa. Data yang ada tidak memadai untuk merekomendasikan penggunaan Immunine pada anak usia kurang dari 6 tahun.

Beritahukan kepada dokter Anda jika Anda memiliki penyakit hati atau jantung, atau jika Anda baru saja menjalani operasi besar, karena ada peningkatan risiko komplikasi pembekuan darah (koagulasi)

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan Immunine

Jangan gunakan Immunine

- jika Anda **alergi** terhadap faktor IX atau salah satu komponen obat ini (tercantum di bagian 6).
- jika anda diketahui alergi terhadap heparin atau pernah mengalami penurunan abnormal jumlah sel darah yang terlibat dalam pembentukan bekuan darah, yang disebabkan karena pemberian heparin (**trombositopenia terinduksi heparin**).

Setelah pengobatan yang sesuai terhadap kondisi-kondisi di atas, Immunine hanya boleh digunakan dalam kondisi perdarahan yang mengancam jiwa.

Peringatan dan perhatian

Bicarakan dengan dokter atau apoteker anda sebelum menggunakan Immunine.

Bila reaksi alergi terjadi:

Ada kemungkinan yang jarang terjadi bahwa anda mungkin mengalami reaksi alergi mendadak dan berat (reaksi anafilaksis) terhadap Immunine.

Hentikan infus segera dan langsung hubungi dokter anda bila anda mengalami salah satu dari gejala di bawah ini. Ini mungkin merupakan tanda-tanda reaksi anafilaksis dan memerlukan penanganan darurat yang segera.

- Kulit memerah
- Ruam
- Urtikaria
- Gatal di seluruh badan
- Bibir dan lidah membengkak
- Kesulitan bernafas (dispnea)
- Gangguan dalam menarik dan/atau menghembus nafas akibat penyempitan saluran nafas (mengi)
- dada terasa sesak
- perasaan umum tidak enak badan
- pusing
- penurunan tekanan darah
- kehilangan kesadaran

Bila pemantauan diperlukan:

- dokter anda akan melakukan uji pada darah anda secara teratur untuk memastikan dosis yang diberikan sudah memadai dan darah anda menerima faktor IX yang cukup.
- Untuk mengenali kemungkinan komplikasi, dokter akan memantau anda dengan perhatian khusus:
 - Bila anda menerima Immunine dosis tinggi
 - Bila anda rentan terhadap trombosis. Dalam kasus ini anda juga akan menerima faktor IX (zat aktif dari Immunine) dalam kadar lebih rendah.

Bila perdarahan masih terjadi:

- Bila perdarahan anda tidak terkendali dengan Immunine, **segera hubungi dokter anda**. Anda mungkin telah membentuk inhibitor terhadap faktor IX. Inhibitor faktor IX adalah antibodi dalam darah anda yang menetralkan efek faktor IX. Ini akan mengurangi efikasi Immunine dalam mengobati perdarahan. Dokter anda akan melakukan uji yang diperlukan untuk mengonfirmasi ini.
- Ada kemungkinan hubungan antara terbentuknya inhibitor faktor IX dan reaksi alergi. Pasien dengan inhibitor faktor IX mungkin mengalami peningkatan risiko reaksi alergi mendadak dan berat (anafilaksis). Oleh karena itu pasien yang mengalami alergi harus diuji terhadap adanya inhibitor faktor IX.

Informasi keamanan terkait penularan penyakit

Pada obat-obatan yang dibuat dari darah atau plasma manusia, tindakan tertentu dilakukan untuk mencegah penularan infeksi ke pasien. Tindakan tersebut mencakup:

- pemilihan donor darah dan plasma yang cermat untuk memastikan mereka yang berisiko terkena infeksi tidak mendonor
- pengujian setiap donasi dan kumpulan plasma terhadap tanda-tanda virus/infeksi,
- penerapan langkah-langkah pemrosesan darah atau plasma yang dapat menonaktifkan atau menghilangkan virus.

Terlepas dari semua tindakan ini, ketika obat-obatan yang dibuat dari darah atau plasma manusia diberikan, kemungkinan penularan infeksi tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan. Ini juga berlaku untuk virus yang tidak dikenal atau virus baru atau jenis infeksi lainnya.

Tindakan yang telah diambil dianggap efektif untuk virus berselubung seperti *human immunodeficiency virus* (HIV), virus hepatitis B dan virus hepatitis C, dan untuk virus hepatitis A yang tidak berselubung.

Tindakan yang telah diambil mungkin memiliki makna terbatas terhadap virus yang tidak berselubung seperti parvovirus B19 [virus yang menyebabkan kemerahan di kulit (eritema infeksius)].

Infeksi Parvovirus B 19 dapat menjadi serius untuk wanita hamil (infeksi janin) dan untuk individu yang sistem kekebalannya tertekan atau yang memiliki beberapa jenis anemia (yaitu anemia sel sabit atau anemia hemolitik).

Dokter Anda mungkin menyarankan Anda untuk mempertimbangkan vaksinasi terhadap hepatitis A dan B jika Anda secara teratur/berulang menerima produk yang berasal dari plasma manusia.

Sangat disarankan bahwa setiap kali Anda menerima dosis Immunine, nama dan nomor bets obat dicatat untuk menjaga catatan bets yang digunakan.

Anak-anak

Data yang ada tidak memadai untuk merekomendasikan penggunaan Immunine pada anak usia kurang dari 6 tahun.

Obat lain dan Immunine

Beritahukan dokter atau apoteker anda bila anda sedang menggunakan, atau baru-baru ini pernah atau mungkin menggunakan obat lain.

Tidak diketahui adanya interaksi antara Immunine dengan obat lain.

Kehamilan, menyusui dan kesuburan

Hemofilia B pada perempuan sangat jarang terjadi. Oleh karena itu sampai saat ini tidak ada pengalaman penggunaan Immunine selama kehamilan dan menyusui maupun dampak Immunine terhadap kesuburan.

Bila anda hamil atau menyusui, mengira anda mungkin hamil atau berencana untuk hamil, mintakan saran pada dokter anda sebelum menggunakan obat ini. Dokter anda akan memutuskan apakah anda dapat menggunakan Immunine selama kehamilan atau menyusui.

Mengemudi atau menggunakan mesin

Tidak ada informasi efek Immunine pada kemampuan mengemudi atau menggunakan mesin.

3. Bagaimana cara menggunakan Immunine

Pengobatan Anda harus dimulai dan dipandu oleh dokter yang berpengalaman dalam pengobatan hemofilia B.

Dokter anda akan menetapkan dosis yang sesuai untuk anda dan akan menghitung dosis sesuai kebutuhan khusus anda. Bicarakan dengan dokter anda bila anda merasa efek Immunine terlalu kuat atau terlalu lemah.

Penggunaan pada anak

Data yang ada tidak memadai untuk merekomendasikan penggunaan Immunine pada anak usia kurang dari 6 tahun.

Pemantauan oleh dokter anda

Dokter anda akan melakukan uji laboratorium yang sesuai secara berkala untuk memastikan anda memiliki jumlah faktor IX yang cukup dalam darah. Hal ini sangat penting dalam kasus bedah mayor dengan pendarahan yang mengancam jiwa.

Pasien dengan pembentukan inhibitor

Bila kadar faktor IX dalam darah yang diinginkan tidak tercapai walaupun dengan dosis yang sesuai, atau bila perdarahan tidak berhenti, mungkin ada inhibitor dalam darah. Dokter anda akan memeriksa keberadaan inhibitor menggunakan uji yang sesuai. Bila terjadi pembentukan inhibitor, hubungi dokter anda untuk mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat..

Bila anda mengalami pembentukan inhibitor faktor IX, anda mungkin memerlukan Immunine lebih banyak untuk mengendalikan perdarahan. Bila setelahnya perdarahan masih tidak terkontrol, dokter anda mungkin menyarankan obat alternatif. Jangan tingkatan dosis Immunine untuk mengendalikan perdarahan tanpa berkonsultasi dengan dokter anda.

Frekuensi penggunaan

Dokter anda akan menjelaskan seberapa sering dan dengan interval berapa lama anda harus menggunakan Immunine. Dokter akan menjelaskannya untuk anda secara khusus, tergantung pada respons anda terhadap Immunine.

Rute dan/atau metode penggunaan

Immunine diberikan **perlahan** melalui vena (intravena) setelah larutan infus disiapkan menggunakan pelarut yang disediakan.

Immunine tidak boleh dicampur dengan obat lain sebelum pemberian. Ini akan mengganggu efikasi dan keamanan produk.

Mohon ikuti instruksi dokter anda secara ketat.

Kecepatan pemberian bergantung pada tingkat kenyamanan anda dan tidak boleh melebihi 2 ml per menit.

- Hanya gunakan alat penggunaan yang disediakan. Jika menggunakan alat infus lain, Immunine mungkin melekat ke bagian dalam alat infus, yang dapat menyebabkan dosis yang keliru.
- Bila anda juga menerima obat lain melalui akses vena, akses vena ini harus dibilas menggunakan larutan yang sesuai, contohnya larutan garam fisiologis, sebelum dan sesudah pemberian Immunine.
- Larutkan Immunine hanya segera sebelum penggunaan, dan langsung digunakan setelahnya. (Larutan tidak mengandung pengawet).
- Larutan untuk injeksi yang dihasilkan jernih atau sedikit buram (opalesen). Jangan gunakan larutan yang lebih keruh atau tampak partikel.
- Buanglah dengan cara yang benar sisa produk yang tidak digunakan.

Cara menyiapkan larutan untuk injeksi:

Siapkan larutan dalam kondisi yang sebersih dan sesteril mungkin!

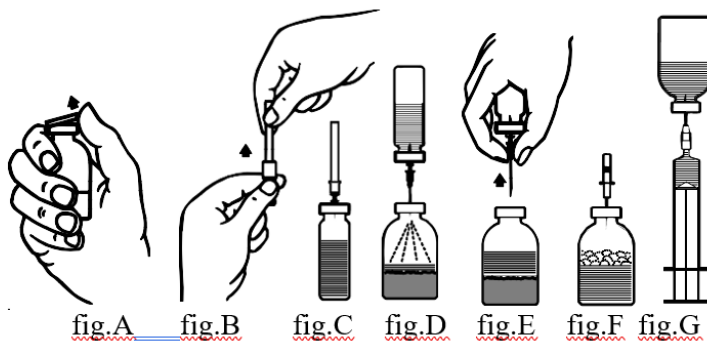
1. Hangatkan vial pelarut yang belum dibuka (*Sterilized Water for Injection*) ke suhu ruang (maksimum 37°C).
2. Lepaskan tutup pelindung vial serbuk dan vial pelarut (gbr. A) dan bersihkan tutup karet kedua vial.
3. Lepaskan tutup pelindung dari salah satu ujung jarum transfer yang tersedia dengan memutar dan menariknya. Masukkan jarum melalui tutup karet vial pelarut (gbr. B dan C).
4. Lepaskan tutup pelindung dari ujung lain jarum transfer sambil menjaga agar tidak menyentuh ujung yang terbuka.
5. Balikkan vial pelarut dan letakkan di atas vial serbuk, lalu masukkan ujung jarum transfer yang bebas ke dalam tutup karet vial serbuk (gbr.D). Pelarut akan tertarik ke dalam vial serbuk oleh vakum vial serbuk.
6. Setelah semua pelarut masuk ke dalam vial serbuk, pisahkan kedua vial dengan melepas jarum transfer dari vial serbuk (gbr. E). Perlahan goyang-goyangkan vial serbuk untuk mempercepat pelarutan.
7. Setelah serbuk terlarut sempurna, masukkan jarum aerasi yang tersedia (gbr. F) dan busa yang ada akan hilang. Setelahnya lepaskan jarum aerasi.

Injeksi/Infusi:

Siapkan larutan dalam kondisi yang sebersih dan sesteril mungkin!

1. Lepaskan tutup pelindung dari jarum filter yang disediakan dengan memutar dan menariknya lalu pasang jarum pada *syringe* steril sekali pakai. Tarik larutan ke dalam *syringe* (gbr.G).
2. Lepaskan jarum filter dari *syringe* dan perlahan (maksimum 2 ml per menit) berikan larutan secara intravena menggunakan alat infus yang tersedia (atau jarum sekali pakai yang tersedia).

Saat pemberian dengan cara infus, gunakan *disposable winged infusion set* dengan filter yang sesuai.



Lama pengobatan

Biasanya diperlukan pengobatan menggunakan Immunine seumur hidup.

Bila anda menggunakan Immunine lebih dari yang seharusnya

Mohon hubungi dokter anda. Tidak ada gejala over dosis faktor IX yang pernah dilaporkan.

Bila anda lupa menggunakan Immunine

- Jangan gunakan dosis ganda untuk mengganti dosis yang terlupa.
- Segera gunakan jadwal berikutnya dan lanjutkan dengan interval berkala sesuai saran dokter anda.

Bila anda berhenti menggunakan Immunine

Jangan membuat keputusan untuk menghentikan penggunaan Immunine tanpa berkonsultasi dengan dokter anda. Bila anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai penggunaan produk ini, tanyakan pada dokter atau apoteker anda.

4. Kemungkinan efek samping

Seperti semua obat, obat ini bisa menyebabkan efek samping, walaupun tidak semua mengalaminya.

Bila efek samping serius berikut ini terjadi, anda harus segera mencari nasihat medis.

- Reaksi alergi berbahaya (reaksi anafilaksis). Hentikan infus segera dan langsung hubungi dokter anda bila anda mengalami salah satu dari gejala di bawah ini. Khususnya waspadalah bila dokter anda telah mendeteksi adanya inhibitor dalam darah anda.
 - Kulit memerah
 - Ruam
 - Urtikaria
 - Gatal di seluruh badan
 - Bibir dan lidah membengkak
 - Kesulitan bernafas (dispnea)
 - Gangguan dalam menarik dan/atau menghembus nafas akibat penyempitan saluran nafas (mengi)
 - dada terasa sesak
 - perasaan umum tidak enak badan
 - pusing
 - penurunan tekanan darah
 - kehilangan kesadaran
- pembengkakan pada kulit atau membran mukosa yang tiba-tiba dengan atau tanpa kesulitan menelan atau bernafas (angioedema)
- pembentukan bekuan darah dalam pembuluh darah kecil di seluruh tubuh (*disseminated*

- *intravascular coagulation* (DIC))
- serangan jantung (infark miokard)
- detak jantung cepat (takikardi)
- penurunan tekanan darah (hipotensi)
- bekuan darah (kejadian tromboembolik)
- penyumbatan pembuluh darah akibat bekuan darah (contoh embolisme paru, trombosis vena, trombosis arteri, trombosis arteri serebral)
- *flushing*
- gangguan saat menarik dan/atau menghembus nafas akibat penyempitan saluran nafas (mengi)
- kesulitan bernafas (dispnea)
- gangguan ginjal tertentu dengan gejala seperti pembengkakan kelopak mata, wajah dan kaki bagian bawah dengan penambahan berat badan dan kehilangan protein melalui urin (sindrom nefrotik)

Bila dokter anda mendeteksi inhibitor dalam darah, anda mungkin memiliki risiko khusus mengalami kondisi yang disebut ***serum sickness***. Hentikan infus segera dan langsung hubungi dokter anda jika ada mengalami salah satu dari gejala berikut ini.

- kemerahan
- gatal
- nyeri sendi, khususnya pada jari tangan dan kaki
- demam
- pembengkakan nodus limfa (limfadenopati)
- penurunan tekanan darah (hipotensi)
- pembesaran limfa (splenomegali)

Efek samping lainnya

Efek samping dengan frekuensi tidak umum (dapat memengaruhi sampai 1 dari 100 orang)

- iritasi tenggorokan, nyeri tenggorokan dan batuk (kering)
- kemerahan dan gatal (pruritus)
- demam

Efek samping dengan frekuensi yang tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang ada)

- sakit kepala
- gelisah
- kesemutan
- mual
- muntah
- urtikaria
- kedinginan
- reaksi hipersensitivitas
- rasa terbakar atau tersengat di tempat injeksi
- lesu
- *flushing*
- dada sesak

Efek samping berikut ini ditemukan pada produk dari kelompok produk yang sama:

- sensasi abnormal atau berkurang (parestesia)

Pelaporan efek samping

Apabila ada keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman selama dan setelah penggunaan obat, konsultasikan ke dokter, apoteker, atau perawat. Anda dapat juga melaporkan keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman tersebut secara langsung ke Industri Farmasi melalui kontak berikut: AE.Indonesia@takeda.com.

Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

5. Cara menyimpan Immunine

Jauhkan obat ini dari pandangan dan jangkauan anak-anak.

Jangan gunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa yang tertera pada label dan karton. Tanggal kedaluwarsa mengacu pada hari terakhir bulan itu.

Simpan dalam lemari pendingin (2°C-8°C). Jangan dibekukan.
Simpan vial dalam kemasan aslinya untuk melindungi dari cahaya.

Selama masa simpan yang ditetapkan, Immunine dapat disimpan pada suhu maksimum 25°C selama 3 bulan. Catat tanggal awal dan tanggal akhir penyimpanan pada suhu 25°C pada kemasan produk. Gunakan Immunine hanya dalam 3 bulan ini. Bila anda tidak memerlukan obat ini, buang setelah 3 bulan. Jangan menaruhnya lagi dalam lemari pendingin.

Jangan buang obat apapun melalui saluran air atau limbah rumah tangga. Tanyakan apoteker anda bagaimana membuat obat yang sudah tidak digunakan. Tindakan ini akan membantu melindungi lingkungan.

6. Isi kemasan dan informasi lain

Isi Immunine

Serbuk

- Zat aktif berupa *human coagulation factor IX*. Satu vial serbuk untuk larutan injeksi mengandung 600 IU *human coagulation factor IX*.
1 mL larutan mengandung sekitar 120 IU *human coagulation factor IX*, saat direkonstitusi dengan 5 mL *Sterilized Water for Injection*.
- Komponen lainnya adalah natrium klorida dan natrium sitrat

Pelarut

- *Sterilised Water for Injections*

Seperti apa Immunine dan isi kemasannya

Immunine adalah serbuk putih atau kuning muda yang digunakan untuk membuat larutan injeksi. Setelah dilarutkan menggunakan pelarut yang disediakan (*Sterilized Water for Injection*) akan diperoleh larutan bening atau sedikit buram (opalesen). Bila anda menemukan partikel atau perubahan warna atau kekeruhan, jangan gunakan produk tersebut.

Ukuran kemasan: 1 x 600 IU

Setiap kemasan berisi:

- 1 vial Immunine 600 IU
- 1 vial dengan 5 ml *Water for Injections*
- 1 jarum transfer
- 1 jarum aerasi
- 1 jarum filter
- 1 jarum sekali pakai
- 1 *syringe* sekali pakai (5 ml)
- 1 *infusion set*

Nomor ijin edar: DKXXXXXXXXXXXXX

Pemilik Ijin Edar:

PT. Wigo Health Indonesia, Semarang, Indonesia

Dibuat oleh:

Takeda Manufacturing Austria AG, Vienna, Austria

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Informasi berikut ini hanya ditujukan untuk profesional medis atau perawatan kesehatan saja:

Posologi dan metode pemberian

Pengobatan harus dimulai dan dipantau oleh dokter yang berpengalaman dalam pengobatan gangguan hemofilia.

Posologi

Dosis dan durasi terapi substitusi bergantung pada keparahan defisiensi faktor IX, lokasi dan tingkat perdarahan dan kondisi klinis pasien.

Jumlah unit faktor IX yang diberikan menggunakan satuan *International Units* (IU) yang terkait dengan baku WHO saat ini untuk produk faktor IX. Aktivitas faktor IX dalam plasma menggunakan satuan persentase (relatif terhadap plasma manusia normal) atau dalam IU (relatif terhadap baku internasional untuk konsentrat faktor IX dalam plasma).

Satu IU aktivitas faktor IX setara dengan jumlah faktor IX tersebut dalam 1 mL plasma manusia normal.

Penggunaan on-demand

Perhitungan dosis faktor IX yang diperlukan didasarkan pada temuan empiris bahwa 1 IU faktor IX per kg berat badan meningkatkan aktivitas faktor IX plasma sebanyak 1.1% dari aktivitas normal pada pasien usia 12 tahun dan di atasnya.

Dosis yang diperlukan ditentukan menggunakan formula berikut:

Unit yang diperlukan = berat badan (kg) x peningkatan faktor IX yang diinginkan (%) (IU/dl) x 0.9

Jumlah yang akan diberikan dan frekuensi pemberian harus selalu berorientasi pada keefektifan klinis pada setiap kasus individual. Produk faktor IX jarang memerlukan penggunaan lebih dari 1 kali sehari.

Dalam kasus kejadian hemoragik berikut ini, aktivitas faktor IX tidak boleh turun di bawah tingkat aktivitas plasma yang ditetapkan (dalam % normal atau dalam IU/dl) pada periode yang sesuai.

Tabel berikut ini dapat digunakan untuk memandu penetapan dosis pada episode perdarahan dan bedah:

Tingkat perdarahan/tipe prosedur bedah	Tingkat faktor IX yang diperlukan (% normal) (IU/dl)	Frekuensi dosis (jam)/durasi terapi (hari)
Perdarahan		
Hemartrosis awal, perdarahan otot atau perdarahan oral.	20-40	Ulangi setiap 24 jam. Setidaknya 1 hari, sampai episode perdarahan yang ditunjukkan oleh nyeri telah teratasi atau kesembuhan tercapai.
Hemarthrosis, perdarahan otot atau hematoma yang lebih ekstensif.	30-60	Ulangi infus setiap 24 jam selama 3-4 hari atau lebih sampai nyeri atau gangguan akut teratasi.
Perdarahan yang mengancam jiwa	60-100	Ulangi infus setiap 8-24 jam sampai kondisi yang mengancam jiwa teratasi.
Pembedahan		
Minor Termasuk ekstraksi gigi	30-60	Setiap 24 jam, setidaknya 1 hari, hingga kesembuhan tercapai.
Mayor	80-100 (sebelum dan sesudah operasi)	Ulangi infus setiap 8-24 jam sampai penyembuhan luka yang memadai, kemudian lanjutkan terapi selama setidaknya 7 hari lagi untuk menjaga aktivitas FIX pada 30% sampai 60%.

Profilaksis

Untuk profilaksis jangka panjang terhadap perdarahan pada pasien dengan hemofilia B berat, dosis umumnya adalah 20-40 faktor IX/kg bb dengan interval 3-4 hari.

Pada beberapa kasus, khususnya pada pasien yang lebih muda, interval dosis yang lebih pendek atau dosis yang lebih tinggi mungkin diperlukan.

Selama pengobatan, disarankan melakukan penetapan kadar faktor IX yang tepat untuk memandu dosis yang akan diberikan dan frekuensi infus. Khususnya dalam kasus intervensi bedah mayor, pemantauan yang tepat terhadap terapi substitusi menggunakan analisis koagulasi (aktivitas faktor IX plasma) sangat diperlukan. Masing-masing pasien dapat bervariasi dalam responsnya terhadap faktor IX, pencapaian tingkat *in vivo recovery*, maupun waktu paruh.

Populasi pediatrik

Berdasarkan data klinik yang ada rekomendasi posologi untuk pasien pediatrik dapat ditetapkan untuk pasien usia lebih dari 12 tahun. Untuk kelompok usia 6-12 tahun dari data klinik yang ada tidak memadai untuk dibuat rekomendasi dosis.

Efek yang tidak diinginkan

Populasi khusus

Penggunaan Immunine telah diteliti pada pasien pediatrik dengan hemofilia B. Keamanannya serupa dengan dewasa yang menggunakan Immunine.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMMUNINE 600 IU powder and solvent for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active substance: human coagulation factor IX

Each vial with powder for solution for injection contains nominally 600 IU human coagulation factor IX.

1 ml of solution of IMMUNINE contains approximately 120 IU/ml human coagulation factor IX, after reconstitution with 5 ml of Sterilised Water for injections.

The FIX potency (IU) is determined using the European Pharmacopoeia one-stage clotting test.

Produced from the plasma of human donors.

The specific activity of IMMUNINE is not less than 50 IU Factor IX / mg protein.

Excipient(s) with known effect

Sodium (20 mg per vial)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection or infusion.

White or pale yellow lyophilised powder or friable solid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).

IMMUNINE is indicated for children >6 years to adults.

There is insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of hemophilia.

Dosage

The dosage and duration of treatment depend on the severity of factor IX deficiency, the location and extent of the bleeding, and the patient's clinical condition.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU) which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an international standard for factor IX concentrates in plasma). One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one mL of normal human plasma.

- On demand treatment

The calculation of the required dosage of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight raises the plasma factor IX activity by 1.1% of normal activity in patients 12 years and older.

The required dose is determined using the following formula:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor IX rise (\%)} (\text{IU/dL}) \times 0.9$$

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. Factor IX products rarely require to be administered more than once daily.

In the case of the following haemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or in IU/dL) in the corresponding period.

The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage/ Type of surgical procedure	Factor IX level required (% of normal) (IU/dL)	Frequency of doses (hours)/ Duration of therapy (days)
Haemorrhage		
Early hemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat every 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or hematoma	30-60	Repeat infusion every 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor including tooth extraction	30-60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80-100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FIX activity of 30% to 60%.

- Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe hemophilia B, the usual doses are 20 to 40 IU of factor IX/kg body weight at intervals of 3 to 4 days.

In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor IX activity) is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor IX, achieving different levels of in vivo recovery and demonstrating different half-lives.

Special Patient Populations

Elderly Patients

There is no data available to determine whether subjects aged 65 and over respond differently from younger subjects.

Pediatric Patients

Available paediatric data is described in Section 4.8 under the subsection “Special population” and in section 5.2.

Based on available clinical data recommendation on dosing for pediatric patients can be made for patients from 12 to <18 years. See Table 1 above.

In the age group 6 years to <12 years the available clinical data are not sufficient to provide a dosage recommendation.

Data available in children less than 6 years of age are limited.

Impaired Renal Function

No data available.

Impaired Hepatic Function

No data available.

Method of Administration

The product should be administered via the intravenous route.

It is recommended not to administer more than 2 mL per minute.

It is strongly recommended that every time that IMMUNINE is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

- Known allergy to heparin or history of heparin induced thrombocytopenia.

Once these conditions have been checked through adequate treatment, IMMUNINE should only be administered to treat life-threatening bleeding.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

Allergic type hypersensitivity reactions are possible with IMMUNINE. The product contains traces of human proteins other than factor IX.

If symptoms of hypersensitivity occur patients should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician.

Patients and/or their caregivers should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis. In case of shock, the current medical standards for shock treatment should be observed.

Inhibitors

After repeated treatment with human coagulation factor IX products, patients should be monitored for the development of neutralising antibodies (inhibitors) that should be quantified in Bethesda Units (BU) using appropriate biological testing.

If the expected factor IX activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, an assay should be performed to determine if a factor IX inhibitor is present. In patients with high levels of inhibitor, factor IX therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. Management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with haemophilia and therefore a specialised haemophilia centre should be contacted.

There have been reports in the literature showing an association between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions. Therefore, patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. It should be noted that patients with factor IX inhibitors might be at an increased risk of anaphylaxis with subsequent challenge with factor IX.

Because of the risk of allergic reactions with factor IX products, the initial administrations of factor IX should according to the treating physician's judgement be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions could be provided.

Thromboembolism, DIC, Fibrinolysis

Since the use of factor IX complex concentrates has historically been associated with the development of thromboembolic complications, the risk being higher in low purity preparations, the use of factor IX-containing products may be potentially hazardous in patients with signs of fibrinolysis and in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC).

Because of the potential risk of thrombotic complications, clinical surveillance for early signs of thrombotic and consumptive coagulopathy should be initiated with appropriate biological testing when administering this product to patients with liver disease, thrombophilia, hypercoagulability states, angina pectoris, coronary disease or acute myocardial infarction, to patients post-operatively, to premature new-borns or new-born infants, or to patients at risk of thrombotic phenomena or DIC. In

each of these situations, the benefit of treatment with IMMUNINE should be weighed against the risk of these complications.

Viral Safety

- Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.
- The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and for the non-enveloped hepatitis A virus (HAV).
- The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women (fetal infection) and for individuals with immunodeficiency or increased red cell turnover (e.g. in haemolytic anaemia).
- Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be considered for patients in regular/repeated receipt of human plasma derived factor IX concentrates.

Precautions for Use

Sodium content

This medicinal product contains 20 mg sodium per vial, equivalent to 1% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with IMMUNINE.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, Factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

The effects of IMMUNINE on fertility have not been established.

With regard to the risk of Parvovirus B19 infection see warning statement under heading Viral Safety in section 4.4.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No effects on ability to drive and use machines have been observed.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Hypersensitivity or allergic reactions which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing have been observed infrequently in patients treated with factor IX containing products.

In some cases, these reactions have progressed to severe anaphylaxis, and they have occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors (see also section 4.4).

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reaction.

On rare occasions fever has been observed.

Patients with haemophilia B may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor IX. (see section 4.4). If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre should be contacted.

There is a potential risk of thromboembolic episodes following the administration of factor IX products, with a higher risk for low purity preparations. The use of low purity factor IX products has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. The use of high purity factor IX is rarely associated with such side effects.

For information on viral safety see section 4.4

Tabulated list of adverse reactions

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level).

The undesirable effects reported in the listings hereafter are based on reports from six clinical trials conducted with IMMUNINE in 197 subjects as well as from post marketing surveillance.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$) common ($\geq 1/100$; $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Factor IX inhibition	Not known
	Disseminated Intravascular Coagulation	Not known
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	Allergic Reaction	Not known
	Anaphylactic Reactions/ Anaphylactoid Reactions	Not known
	Angiodema	Not known
	Hives	Not known
	<u>In the presence of Inhibitors:</u> Serum Sickness	Not known
	Hypersensitivity Reaction	Not known
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Headache	Not known
	Restlessness	Not known
	Tingling	Not known
CARDIAC DISORDERS	Myocardial Infarction	Not known
	Tachycardia	Not known

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
VASCULAR DISORDERS	Hypotension	Not known
	Thromboembolic Episodes (e.g. Pulmonary Embolism, Venous Thrombosis, Arterial Thrombosis, Cerebral Artery Thrombosis)	Not known
	Flushing	Not known
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	Throat Irritation	Uncommon
	Oropharyngeal Pain	Uncommon
	Cough (dry)	Uncommon
	Wheezing	Not known
	Dyspnea	Not known
GASTROINTESTINAL DISORDER	Nausea	Not known
	Vomiting	Not known
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Rash	Uncommon
	Pruritus	Uncommon
	Urticaria	Not known
RENAL AND URINARY DISORDERS	Nephrotic Syndrome ¹	Not known
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Pyrexia	Uncommon
	Chills	Not known
	Burning and stinging at infusion site	Not known
	Lethargy	Not known
	Chest tightness	Not known

Inhibitors to factor IX

In clinical trials with IMMUNINE no factor IX inhibitors were identified. No previously untreated patients (PUPs) were enrolled in IMMUNINE clinical trials.

Special population

The use of IMMUNINE was investigated in paediatric patients in patient groups 6 to 12 years and above 12 years of age with Haemophilia B. The safety was similar to the safety in adults using IMMUNINE.

Possible undesirable effects with human coagulation factor IX concentrates: Paraesthesia

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

¹ following attempted immune tolerance induction

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system, i.e. to:

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif
Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta
Pusat, 10560, Email: pv-center@pom.go.id, Phone: +62-21-4244691
Ext .1079, Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

and/or to Takeda by email to: AE.Indonesia@takeda.com

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with human coagulation factor IX have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihæmorrhagics: blood coagulation factor IX.
ATC code: B02BD04

Factor IX is a single chain glycoprotein with a molecular mass of about 68,000 Dalton. It is a vitamin-K dependent coagulation factor and it is synthesised in the liver. Factor IX is activated by factor XIa in the intrinsic coagulation pathway and by the factor VII/tissue factor complex in the extrinsic pathway. Activated factor IX, in combination with activated factor VIII, activates factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot is formed. Haemophilia B is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor IX and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor IX is increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Paediatric population

There is insufficient data to recommend the use of IMMUNINE in children less than 6 years of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

Based on a phase 4 study the mean incremental recovery (IR) of FIX in previously treated patients (PTPs) 12 years and older (n=27) was 1.1 (± 0.27) ranging from 0.6 to 1.7 IU/dL per IU/kg. In the same study the mean IR in PTPs 11 years and younger (n=4) was 0.9 (± 0.12) ranging from 0.8 to 1.1.

A pharmacokinetic study with 26 patients yielded the following results:

Parameter	Number	Mean value	SD	95%CI
Clearance (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

The biological half-life is approximately 17 hours.

5.3 Preclinical safety data

IMMUNINE is a highly purified factor IX concentrate containing only traces of factor II, VII and X. Single dose administration of IMMUNINE to laboratory animals revealed no signs for toxicological or thrombogenic potential.

Non-clinical studies with repeated dose administration are not meaningful to perform due to the heterologous character of human proteins in laboratory animals.

Since factor IX is a protein of human origin, which, under physiological conditions, circulates in the plasma neither toxic effects on reproduction, nor mutagenic and carcinogenic effects are to be expected.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder: Sodium chloride
Sodium citrate dihydrate

Solvent: Sterilised Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Only the provided injection/infusion sets should be used because treatment failure can occur as a consequence of human coagulation factor IX adsorption to the internal surfaces of some injection/infusion equipment.

6.3 Shelf life

2 years

Chemical and physical in-use stability of reconstituted IMMUNINE has been demonstrated for 3 hours at temperatures up to 25°C. From a microbiological point of view the product should be used immediately unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination (validated aseptical environment). If not used immediately, in use-storage and conditions is the responsibility of the user. Reconstituted product must not be returned to the refrigerator.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Within the indicated shelf life, IMMUNINE may be stored at room temperature (up to 25°C) for a period of 3 months. Record this period of storage on the product package. After the end of this period, IMMUNINE must not be returned to the refrigerator, but should be used immediately or discarded.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

IMMUNINE powder comes in single dose vials of neutral glass of hydrolytic type II. The solvent comes in single dose vials of neutral glass of hydrolytic type I. The product vials are closed with chlorobutyl rubber stoppers. The solvent vials are closed with chlorobutyl or bromobutyl rubber stoppers.

Contents of the container:

1 vial IMMUNINE 600 IU
1 vial 5 ml Sterilised Water for Injections
1 transfer needle
1 aeration needle
1 filter needle
1 disposable needle
1 disposable syringe (5 ml)
1 infusion set

Pack size: 1 x 600 IU

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Only the provided injection/infusion sets should be used.

IMMUNINE is to be reconstituted only immediately before administration. The solution should then be used promptly (preparation does not contain any preservatives). Infusion has to be completed within 3 hours after reconstitution. See section 6.4. Reconstituted products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

It is advisable to rinse a common venous access with isotonic saline prior to and after infusion of IMMUNINE.

Reconstitution of powder to prepare a solution for injection:

Use aseptic technique!

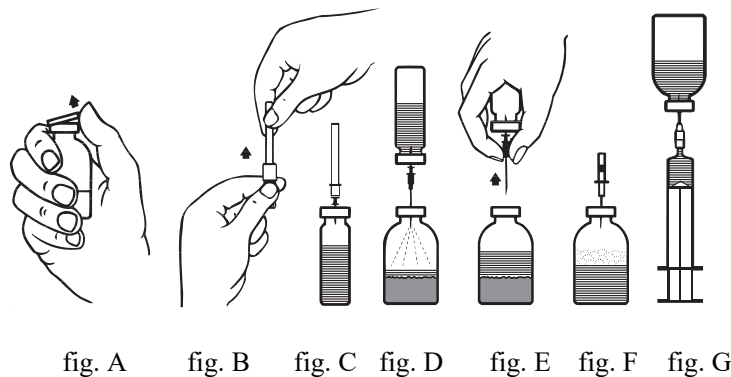
1. Warm the unopened vial containing solvent (Sterilised Water for Injections) to room temperature (max. +37°C).
2. Remove protective caps from the powder vial and solvent vial (fig. A) and disinfect the rubber stoppers of both.
3. Remove protective covering from one end of the enclosed transfer needle by twisting and pulling. Insert the exposed needle through the rubber stopper of the solvent vial (fig. B and C).
4. Remove protective covering from the other end of the transfer needle taking care not to touch the exposed end.
5. Invert the solvent vial over the powder vial and insert the free end of the transfer needle through the rubber stopper of the powder vial (fig. D). The solvent will be drawn into the powder vial by vacuum.
6. Disconnect the two vials by removing the needle from the powder vial (fig. E). Gently agitate or rotate the powder vial to accelerate dissolution.
7. Upon complete reconstitution of the powder, insert the enclosed aeration needle (fig. F) and any foam will collapse. Remove aeration needle.

Injection/Infusion:

Use aseptic technique!

1. Remove protective covering from the enclosed filter needle by twisting and pulling and fit the needle onto a sterile disposable syringe. Draw the solution into the syringe (fig. G).
2. Disconnect the filter needle from the syringe and slowly inject the solution intravenously (maximum rate of injection 2 ml/min) with the enclosed winged infusion set (or the enclosed disposable needle).

If administered by infusion, a disposable infusion set with adequate filter is to be used.



Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

PT. Wigo Health Indonesia, Semarang, Indonesia

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Registration number: DKXXXXXXXXXXXXX

Manufactured and released by:

Takeda Manufacturing Austria AG

Vienna, Austria

HARUS DENGAN RESEP DOKTER
ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Date of first approval: 22 December 2025

Obat Keras