

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCTAFIL 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

- OCTAFIL 500 IU (10 ml) on injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten, yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU ihmisen veren hyytymistekijää VIII. Valmiste sisältää noin 50 IU/ml (500 IU) ihmisen veren hyytymistekijää VIII, kun se on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Teho (IU) määritetään käyttäen Euroopan farmakopean kromogeenista koetta ja WHO:n kansainvälistä standardia. OCTAFIL:in spesifinen aktiviteetti on vähintään 100 IU/mg proteiinia.

Tuote sisältää ≤ 30 IU/ml von Willebrand -tekijää (VWF:RCo).

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuotojen hoito ja ehkäiseminen hemofilia A - potilailla (synnynnäinen hyytymistekijä VIII -puutos).

Tämä valmiste ei sisällä farmakologisesti tehokasta määrää von Willebrandin tekijää, eikä siksi sovellu käytettäväksi von Willebrandin taudissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

4.2.1 Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä VIII -puutoksen vakavuudesta, vuodon vaikeusasteesta ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annosteltavien tekijä VIII -yksiköiden määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia voimassa olevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Tekijä VIII -aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina

(verrattuna normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (verrataan plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijän VIII määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisplasmaa. Tarvittavan tekijä VIII -annoksen määrän laskeminen perustuu tehtyihin havaintoihin, joiden mukaan 1 IU tekijää kehon painokiloa kohden kohottaa plasman tekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2 %:lla.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = kehon paino (kg) x haluttu tekijän VIII nousu (%) (IU/dl) x 0,5

Tarvittava annos ja antotiheys on aina sovittava yksilöllisesti potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII -aktiivisuus ei saisi laskea alle annettujen plasma-aktiivisuustasojen (prosentteina normaalista) vastaavana ajanjaksona. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää ohjeena annostukselle verenvuoto- ja leikkaustapauksissa:

Vuodon määrä / leikkaustyyppi	Vaadittava tekijä VIII - taso (%)	Annostiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto:		
Tuore nivelvuoto, lihasvuoto tai vuoto suussa.	20 - 40	Toistetaan 12-24 tunnin välein. Jatketaan vähintään 1 päivä, kunnes vuoto on kivun perusteella indikoituna helpottanut tai haava parantunut.
Laajempi nivelvuoto, vuoto lihaksessa tai verenpurkauma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12-24 tunnin välein 3-4 päivän ajan tai pidempään kunnes kipu ja vaiva on helpottanut.
Henkeä uhkaavat verenvuodot.	60 - 100	Infuusio toistetaan 8-24 tunnin välein kunnes vaara on ohi.
Leikkaus:		
<i>Pienempi leikkaus</i> mukaan lukien hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein, vähintään 1 päivä, kunnes haava on parantunut
<i>Suurempi leikkaus</i>	80 – 100 (pre-/postoperatiivisesti)	Infuusio annetaan 8-24 tunnin välein kunnes haava paranee riittävästi, sen jälkeen hoitoa jatketaan vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII – aktiivisuus saadaan pysymään 30-60 %:ssa.

Hoitosarjan aikana neuvotaan käyttämään sopivaa tekijä VIII -pitoisuuden määrittämistä ohjaamaan annettavan annoksen suuruutta ja annettavien infusioiden tiheyttä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä on tarkka korvaushoidon seuranta koagulaatioanalyysin (plasman tekijä VIII -aktiivisuus) avulla välttämätöntä. Yksittäisten potilaiden vaste tekijää VIII kohtaan voi vaihdella aiheuttaen in-vivo tasoista poikkeavia arvoja ja poikkeavia puoliintumisaikoja.

Pitkäaikaisessa vuotoja ehkäisevässä hoidossa vaikeaa hemofilia A:ta sairastaville potilaille annetaan tekijää VIII 20-40 IU kehon painokiloa kohden 2-3 päivän välein. Joissakin tapauksissa, erityisesti nuoremmille potilaille, voivat tiheämmät annosvälit tai suuremmat annokset olla tarpeen.

OCTAFIL:in käyttöä aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUPs) ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, vasta-aineen muodostuminen näillä potilailla tulee selvittää tarkoituksen mukaisella testillä (Bethesda testi). Tietoa ei ole riittävästi, jotta OCTAFIL:in käyttöä voitaisiin suositella aiemmin hoitamattomille potilaille (PUPs).

Potilaita on seurattava tekijää VIII vastaan kehittyvien inhibiittoreiden varalta. Jos odotettavissa olevaa tekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta, tai vuoto ei kontrolloidu sopivalla annoksella, tulee verestä mitata tekijä VIII inhibiittorit. Jos inhibiittoreiden määrä on suuri, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia mahdollisuuksia. Kyseisten potilaiden hoito tulee toteuttaa sellaisen lääkärin johdolla, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta. Katso myös 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

4.2.2 Antotapa

Liuita valmiste kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti. Valmiste annostellaan laskimoon. Suositeltavaa on, että annostelunopeus ei ylitä 2-3 ml/minuutti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Kuten kaikkien laskimoon annettavien proteiiniainemisteiden yhteydessä, ovat allergistyyppiset yliherkkyysreaktiot mahdollisia. Valmiste sisältää jäämiä ihmisen muistakin proteiineista kuin tekijästä VIII. Potilaita tulee informoida yliherkkyysreaktion varhaisista merkeistä, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, ahdistus rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotonia ja anafylaksia. Jos näitä oireita esiintyy, potilasta neuvotaan lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä. Shokkitapauksissa noudatetaan shokin hoitoa koskevia standardeja.
- Kirjallisuudessa on ollut raportteja, jotka ovat osoittaneet tekijä VIII -inhibiittoreiden esiintyvyyden ja allergisten reaktioiden välillä olevan yhteyttä. Tämän takia on potilailta, joilla ilmenee allergisia reaktioita, tutkittava inhibiittoreiden esiintyminen. Potilailla, joilla on tekijä VIII -inhibiittoreita, voi olla lisääntynyt riski anafylaksiaan tekijä VIII -hoidon seurauksena. Tämän takia tekijä VIII tulisi ensimmäisen kerran annostella, noudattaen hoitavan lääkärin arviota, hoitohenkilökunnan valvonnassa asianmukaisen lääketieteellisen hoidon ollessa saatavilla allergisten reaktioiden varalta.
- Neutralisoivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen tekijää VIII vastaan on tiedossa oleva hoitokomplikaatio hemofilia A -potilailla. Nämä inhibiittorit ovat IgG-immunoglobuliineja, jotka kohdistuvat tekijän VIII aktiivisuutta vastaan. Inhibiittoreiden määrää voidaan mitata Bethesda-yksiköillä (BU) millilitrassa plasmaa käyttäen modifioitua analyysia. Inhibiittoreiden muodostumisen riski on liittynyt aikaisempaan altistumiseen ihmisen tekijä VIII -valmisteille. Tämä riski on suurin 20 ensimmäisen altistumispäivän aikana. Inhibiittoreita kehittyä harvemmin 100 ensimmäisen altistumispäivän jälkeen. Potilaita joita hoidetaan ihmisen hyytymistekijällä VIII, tulee seurata tarkoin inhibiittoristen vasta-aineiden muodostumisen varalta, käyttäen sopivaa kliinistä havainnointia ja laboratoriotestejä. Katso myös 4.8 Haittavaikutukset.
- Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvia infektioita torjutaan yleensä seuraavin keinoin: luovuttajien valinta, spesifisten infektioiden merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista, ja tehokkaiden valmistusmenetelmien käyttö virusten inaktivointiin tai poistoon.

Tästä huolimatta infektionaiheuttajien siirtyminen on mahdollista käytettäessä ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Torjuntamenetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV sekä vaipattomaan HAV-virukseen. Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan. Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava, jos potilas on raskaana (sikiön infektio) tai sairastaa immuunivajavuutta tai erytrosytopoiesi on lisääntynyt (potilaalla on esim. hemolyyttinen anemia).

- Asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiittia vastaan) on harkittava, jos potilas saa säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmasta tehtyä tekijä VIII -valmistetta.
- Aina kun OCTAFIL-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero on syytä kirjata, jotta potilaan ja valmiste-erän välillä säilyisi yhteys.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mitään yhteisvaikutuksia ihmisen hyytymistekijä VIII –konsentraattivalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole tiedossa. Ks. myös 6.2 Yhteensopimattomuudet.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tehty reproduktiotutkimuksia tekijällä VIII. Koska hemofilia A:tä esiintyy harvoin naisilla, ei tekijän VIII käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ole kokemuksia. Tekijää VIII tulee taten käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain jos se on välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn

4.8 Haittavaikutukset

- Yliherkkyyss- tai allergisia reaktioita (joihin voi liittyä angioödeemaa, polttelua ja kirvelyä infuusiokohdassa, kylmänväristyksiä, kuumotusta, yleistynyttä urtikariaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, hypotoniaa, uneliaisuutta, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, rinnan ahdistusta, pistelyä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on havaittu harvoin ja joissakin tapauksissa nämä reaktiot voivat edetä vaikeaan anafylaksiaan (shokki mukaan lukien).
- Harvoissa tapauksissa on havaittu kuumetta.
- Hemofilia A potilaat voivat kehittää vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos inhibiittoreita ilmenee, tämä voi tulla esille riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisten potilaiden hoito vaatii hemofilaan erikoistuneen yksikön asiantuntemusta.
- Tietoja virusturvallisuudesta, ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Hyytymistekijän VIII aiheuttamia yliannostusoireita ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII
ATC-koodi: B02BD02

Hyytymistekijä VIII/von Willebrand -tekijä -kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII ja von Willebrand -tekijä), joiden fysiologiset funktiot ovat erilaiset. Kun hyytymistekijä VIII:aa annetaan infuusiona hemofiliapotilaalle, se sitoutuu potilaan verenkierrossa olevaan von Willebrand -tekijään.

Aktivoitu hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n kofaktorina nopeuttaen hyytymistekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi hyytymistekijä X:ksi. Aktivoitu hyytymistekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Sen jälkeen trombiini muuttaa fibrinogeenin fibriiniksi, ja muodostuu hyytymä.

A-hemofilia on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu normaalia pienemmästä hyytymistekijä VIII:C -pitoisuudesta. Se aiheuttaa verenvuototaipumusta nivelissä, lihaksissa ja sisäelimissä. Vuotoja ilmenee spontaanisti tai onnettomuuden tai leikkauksen aiheuttaman kudoksen vaurion seurauksena. Korvaushoidolla suurennetaan hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta plasmassa, jolloin puutos ja vuototaipumus pystytään väliaikaisesti korjaamaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisen veren hyytymistekijä VIII (konsentraatista) on normaali ihmisen veren ainesosa ja toimii samoin kuin endogeeninen tekijä VIII. Injektion jälkeen noin 2/3 – 3/4 tekijä VIII:sta jää verenkiertoon. Plasmassa saavutettu tekijä VIII aktiivisuus tulisi olla 80 % - 120 % ennustetusta tekijä VIII –aktiivisuudesta.

Tekijä VIII –aktiivisuus pienenee kaksivaiheisesti väheten eksponentiaalisesti. Alkuvaiheessa tapahtuu jakaantuminen intravaskulaaristen ja muiden komponenttien (kehon nesteiden) välillä, eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3-6 tuntia. Seuraavassa hitaammassa vaiheessa (mikä luultavasti kuvastaa tekijä VIII menekkiä) puoliintumisaika vaihtelee 8-20 tuntiin, ollen keskimäärin 12 tuntia. Tämä vastaa todellista biologista puoliintumisaikaa.

Seuraavia OCTAFIL:iä koskevia tuloksia saatiin kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jotka tehtiin 10 ja 14 hemofilia A -potilaalla:

	Saatu lisäys (% x IU ⁻¹ x kg)	AUC* _{norm} (% x t x IU ⁻¹ x kg)	Puoliintumis-aika (t)	MRT* (t)	Clearance (ml x t ⁻¹ x kg)
Tutkimus 1, n=10 Keskiarvo ± SD*	2,4 + 0,36	45,5 + 17,2	14,3 + 4,01	19,6 + 6,05	2,6 + 1,21
Tutkimus 2, n=14 Keskiarvo ± SD*	2,4 + 0,25	33,4 + 8,50	12,6 + 3,03	16,6 + 3,73	3,2 + 0,88

*AUC = area under the curve

*MRT = jäännösajan keskiarvo

*SD = keskihajonta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tri(n-butyyl)fosfaattia (TNBP) ja polysorbaattia 80 (tween 80), joita käytetään liuotin/detergentti reagensseina SD-virus-inaktivointi menetelmässä OCTANATE:n valmistuksen aikana, koskevat toksikologiset tiedot, vaikkakin rajalliset jälkimmäisen suhteen, osoittavat että haittavaikutukset ovat epätodennäköisiä ennakoituilla ihmisten annoksilla.

Näillä reagensseillä ei havaittu olevan laboratorioeläimille toksisia vaikutuksia sellaisillakaan annoksilla, jotka olivat useita kertoja ihmisille suositeltuja painokiloja kohti laskettuja annoksia suurempia. Kummallakaan aineella ei havaittu myöskään mutageenista vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

- Natriumsitraatti
- Natriumkloridi
- Kalsiumkloridi
- Glysiini

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Annostelussa saa käyttää ainoastaan mukana olevaa tai tähän tarkoitukseen hyväksyttyä injektio/infuusiolaitetta, koska ihmisen hyytymistekijän VIII adsorboituminen joidenkin injektio/infuusiolaitteiden sisäpintaan voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmiiksi saatettu liuos on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OCTAFIL-pakkaus koostuu kahdesta pahvilaatikosta, jotka on liitetty toisiinsa kirkkaalla muovinauhalla.

Toinen pahvilaatikko sisältää Octanate jauheen injektiopullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu tulpalla (klorobutyyli kumitulppa) ja painokorkilla.

Toinen pahvilaatikko sisältää 5 ml (250 IU) tai 10 ml (500 IU) liuotinta, injektiopullossa (tyypin I lasista), joka on suljettu tulpalla (klorobutyyli tai bromobutyyli kumitulppa) ja painokorkilla.

Pakkaus sisältää myös seuraavat oikeaan annosteluun tarvittavat apuvälineet:

- 1 kertakäyttö ruisku
- 1 kaksipäinen neula
- 1 suodatinneula
- 1 siipineula
- 2 alkoholipyyhettä

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!

Koko alla kuvatun työvaiheen aikana tulee säilyttää steriiliys.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamisesta:

1. Lämmitä liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) ja kuiva-aine suljetuissa injektiopulloissa huoneenlämpöiseksi. Säilytä tämä lämpötila koko valmistusvaiheen ajan. Jos lämmittämiseen käytetään vesihaudetta, huolehdi siitä, että vesi ei kosketa kumitulppia tai injektiopullojen korkkeja. Vesihautteen lämpötila ei saa ylittää 37°C.
2. Poista kuiva-aineen ja veden injektiopulloista korkit ja puhdista kumitulpat alkoholipyyhkeellä.
3. Poista kaksipäisen neulan lyhyestä päästä suojus. Varmistu, että et koske suojaamattomaan neulaan. Lävistä vesi-injektiopullon kumitulppa pystysuorasti neulalla. Jotta vesi virtaa pullosta täysin, neula täytyy viedä kumitulpan läpi siten, että se juuri lävistää tulpan ja on näkyvässä injektiopullossa.
4. Poista suojus kaksipäisen neulan toisesta, pitkästä päästä. Varmistu, että et koske suojaamattomaan neulaan.

Pidä vesi-injektiopullo ylösalaisin kohtisuorasti injektiokuiva-ainepulloon nähden ja lävistä nopeasti injektiokuiva-ainepullon kumitulppa neulalla. Injektiokuiva-ainepullon sisällä oleva vakuumi imee veden.

5. Poista kaksipäinen neula tyhjän vesi-injektiopullon kanssa injektiokuiva-ainepullosta, pyöritä sitten hitaasti injektiokuiva-ainepulloa kunnes kuiva-aine on liuennut täysin. OCTAFIL liukenee huoneenlämmössä nopeasti kirkkaaksi liuokseksi. Valmistamisaika on huoneenlämmössä alle 10 minuuttia.

Liuoksen lisäämisen jälkeen valmiiksi saatettu OCTAFIL annetaan laskimoon.

Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa. Älä käytä sameaa liuosta tai liuosta, jossa on hiukkasia. Käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee tutkia visuaalisesti hiukkasten ja värjäytymisen varalta ennen annostelua. Valmistettu liuos on käytettävä välittömästi ja se on vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektio-ohjeet:

Potilaan pulssi tulee mitata varotoimenpiteenä ennen tekijä VIII -injektiota ja injektion antamisen aikana. Jos havaitaan merkittävää pulssin nousua, injektio nopeutta tulee hidastaa tai antaminen tulee keskeyttää.

1. Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi edellä kuvatulla tavalla, poista suodatinneulasta suojus ja työnnä se -injektiopullon kumitulpan läpi.
2. Poista suodatinneulan korkki ja liitä se ruiskuun.
3. Käännä injektiopullo yhdessä kiinnitetyn ruiskun kanssa ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun.
4. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä.
5. Poista suodatinneula ruiskusta ja liitä siipineulaneula ruiskuun.
6. Injisoi liuos laskimoon hitaasti nopeudella 2-3 ml minuutissa.

Potilaat, jotka käyttävät yhdellä hoitokerralla useamman kuin yhden OCTAFIL konsentraatti-injektiopullon, voivat käyttää samaa siipineulaa ja ruiskua, mutta suodatinneula on vain yhtä käyttökertaa varten. Käytä aina suodatinneulaa, kun vedät valmisteen ruiskuun.

Käyttämättä jäänyt tai ylimääräinen materiaali on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
11275 Stockholm
Sweden

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18523

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.07.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Syyskuu 2005