

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on ihmisen hyytymistekijä VIII / ihmisen von Willebrand -tekijä.

Jokainen injektiopullo sisältää 500 IU:a ihmisen hyytymistekijä VIII:aa¹ ja 375 IU:a ihmisen von Willebrand tekijää² (vWF:RCo).

Immunate 500 IU FVIII / 375 IU VWF valmisteessa on laimentamisen jälkeen noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa ja 75 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää.

Tekijä VIII:n (IU) vahvuus määritetään Euroopan farmakopean mukaan. Immunate -valmisteen spesifinen aktiivisuus on 70 ± 30 IU hyytymistekijä VIII:aa grammassa proteiinia³. Von Willebrand -tekijän vahvuus (IU) ilmaistaan Euroopan farmakopean ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuuden mukaan.

Valmiste on luovuttajien plasmasta valmistettua.

Apuaineet joilla on tunnettu vaikutusmekanismi: injektiopullossa on noin 9,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai vaalean keltainen jauhe tai murenevan kiinteä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy synnynnäisessä (hemofilia A:ssa) tai hankitussa tekijä VIII:n puutoksessa.

¹ Tekijä VIII:n vahvuus on määritetty Maailman terveysjärjestön (WHO:n) kansainvälisten FVIII-konsentraattistandardien mukaan.

² Ihmisen von Willebrand -tekijän ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuus ilmaistaan WHO:n kansainvälisen von Willebrand -standardin mukaan (*WHO International Standard for von Willebrand Factor concentrate*).

³ Ilman stabilisoivaa ainetta (albumiinia). Kun tekijä VIII:n aktiivisuuden ja von Willebrandin tekijän antigeeniin suhde on 1/1, suurin spesifinen aktiivisuus on 100IU hyytymistekijä VIII:aa milligrammassa proteiinia.

Verenvuodon hoito Von Willebrandin taudissa, johon liittyy tekijä VIII:n puutos, jos tehokasta von Willebrandin taudin hoitoon tarkoitettua valmistetta ei ole saatavilla, ja kun pelkkä desmopressiini (DDAVP) hoito on tehoton tai vasta-aiheinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää suorittaa hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

A-hemofilia

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat hyytymishäiriön vaikeusasteesta, vuotokohdasta ja vuodon laajuudesta sekä potilaan sairauden tilasta.

Annettava tekijä VIII:n yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) WHO:n nykyisten hyytymistekijä VIII:aa koskevan standardin mukaisesti. Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmisen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (tekijä VIII:aa koskevan kansainvälisen standardin mukaisesti plasmassa). Yksi tekijä VIII:n aktiivisuutta ilmaiseva kansainvälinen yksikkö vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisplasmaa.

Tarvittava tekijä VIII:n määrä lasketaan sen kokeellisen havainnon perusteella, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII:n aktiivisuutta noin kahdella prosentilla normaalista aktiivisuudesta.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan mukaan:

Tarvittavat yksiköt (IU) = paino (kiloina) x haluttu FVIII-pitoisuuden lisäys (%) x 0,5

Annos ja annosväli täytyy aina sovittaa yksilöllisesti klinisen tehon mukaan.

Verenvuodot ja kirurgiset toimenpiteet

Seuraavien verenvuotojen yhteydessä plasman FVIII-pitoisuus ei saa laskea mainitulla jaksolla alle annetun pitoisuuden (% normaalista tai IU/dl).

Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää ohjeena verenvuototapauksissa ja kirurgisissa toimenpiteissä.

Vuototyyppi/kirurginen toimenpide	Tarvittava tekijä VIII -pitoisuus (% normaalista) (IU/dl)	Annosten antoväli (tunteina) Hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto		
Varhainen nivelvuoto, lihasvuoto tai suuontelonvuoto	20–40	Infuusio joka 12.–24. tunti ainakin yhtenä päivänä kunnes vuodon aiheuttama kipu on lievittynyt tai parantunut.
Vaikeampi nivelvuoto, lihasvuoto tai hematooma	30–60	Infuusio joka 12.–24. tunti 3–4 päivän ajan tai kauemmin, kunnes kipu on lievittynyt ja vapaa liikkuvuus palautunut.
Hengenvaaralliset vuodot	60–100	Infuusio joka 8.–24. tunti kunnes kriittinen tila on ohi.
Kirurgia		
Pienemmät kirurgiset toimenpiteet sekä hampaanpoistot	30–60	Infuusio joka 24. tunti ainakin yhtenä päivänä potilaan paranemiseen asti.
Suuremmat kirurgiset toimenpiteet	80–100 (pre- ja postoperatiivisesti)	Infuusio joka 8.–24. tunti kunnes haava on parantunut, minkä jälkeen hoitoa

		jatketaan vielä 7 päivän ajan, jotta tekijä VIII:n aktiivisuus on 30–60 %.
--	--	----------------------------------------------------------------------------

Annos ja antoväli täytyy aina määrätä yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Tietyissä tilanteissa (esim. alhaisen titterin inhibiittori) voidaan tarvita suurempia kuin kaavan mukaan laskettuja annoksia.

Hoidon aikana annosmäärät ja infuusioiden antovälit perustuvat hyytymistekijä VIII:n tason asianmukaiseen määritykseen. Erityisesti suurissa leikkauksissa korvaushoidon tarkka seuranta hyytymisanalyysin avulla (plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus) on välttämätöntä. Potilaiden tekijä VIII -vaste voi vaihdella yksilöllisesti, mikä vaikuttaa lääkkeen puoliintumisaikaan ja toipumiseen.

Pediatriset potilaat

Valmistetta on annettava varoen alle 6-vuotiaille lapsille, joille ei ole usein annettu hyytymistekijä VIII -valmisteita, koska potilasryhmästä on vain rajoitetusti kliinisiä tietoja.

Pitkäkestoinen ennaltaehkäisevä hoito

Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden pitkäkestoisessa profylaksissa tavalliset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU/painokilo 2–3 päivän välein. Erityisesti nuoremmilla potilailla lyhyemmät antovälit tai suuremman annokset voivat joskus olla tarpeen.

Potilaat joilla on Von Willebrandin tauti

Käytettäessä Immunate valmistetta verenvuotojen korvaushoidossa ja ennaltaehkäisyssä noudatetaan samoja ohjeita kuin A-hemofiliapotilailla.

Koska Immunate sisältää suhteellisen korkean määrän tekijä VIII:aa verrattuna vWF:n, täytyy hoitavan lääkärin olla tietoinen, että säännöllinen hoito voi aiheuttaa liiallisen tekijä VIII:C nousun, mikä voi johtaa lisääntyneeseen tromboosiriskiin.

Antotapa

Laskimo anto:

Immunate annetaan hitaasti laskimoon. Infuusion suurin antonopeus on 2 ml minuutissa.

Valmisteen kuiva-aine on liuotettava ennen käyttöä, ks. ohjeet kohdasta 6.1.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle, ks. kohta 6.1.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia käytettäessä Immunate valmistetta. Jos yliherkkyyden oireita esiintyy, potilaita tulee ohjeistaa lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktion ensimmäisistä merkeistä, joita ovat nokkospaukammat, yleistynyt nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kutina, turvotus (kasvoissa ja silmäluomissa), rinnanahdistus, hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, rintakipu, takykardia, ja verenpaineen lasku anafylaksiaan saakka. Jos sokki ilmenee, asianmukainen hoito täytyy aloittaa.

Potilaat joilla on hemofilia A

Vasta-aineet

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmää käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteen vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksella. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista

Potilaat joilla on von Willebrandin tauti

Vasta-aineet

Potilaat jotka sairastavat von Willebrandin tautia, etenkin tyyppin 3 potilaat, saattavat kehittää vasta-aineita (inhibiittoreita) von Willebrandin tekijälle. Jos odotettua VWF:RCo aktiivisuutta plasmassa ei saavuteta, tai jos verenvuotojen määrä ei ole hallinnassa sopivalla annostuksella, von Willebrand vasta-aineiden olemassa olo määritetään sopivalla tutkimuksella. Potilailla, joilla vasta-aineiden määrä on korkealla, von Willebrand hyytymistekijä VIII hoito ei välttämättä ole tehokasta ja muita hoitovaihtoehtoja tulee harkita.

Verisuonihyytymät

Verisuonihyytymien muodostumisen riski on huomioitava etenkin potilailla joilla on tunnettuja kliinisiä tai veriarvoihin liittyviä riskitekijöitä. Potilailta on tarkkailtava verisuonihyytymien ensioireiden varalta. Laskimotromboemolian ennaltaehkäisevää hoitoa käytetään nykysuositusten mukaisesti. Koska Immunate sisältää suhteellisen suuria määriä hyytymistekijä VIII:a suhteessa von Willebrandin tekijään, hoitavan lääkärin pitää olla tietoinen siitä että jatkuva hoito saattaa aiheuttaa liiallisen hyytymistekijä VIII:n konsentraation. Potilailta jotka käyttävät Immunate valmistetta, on seurattava FVIII:C plasma-arvoja jotta vältetään pitkittyneet liiallisen korkeat FVIII:C plasma arvot jotka voivat kasvattaa verisuonihyytymien riskiä.

Natriumin päivittäinen määrä voi nousta yli 200 mg:n, mikä on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

Valmistetta on annettava varoen alle 6-vuotiaille lapsille, joille ei ole usein annettu hyytymistekijä VIII -valmisteita, koska tästä potilasryhmästä on vain vähän kliinisiä tietoja.

Ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden aiheuttamien infektioiden ennalta estämiseksi vakio-vaatimuksiin kuuluvat luovuttajien valikointi, luovutettujen veriyksiköiden ja plasmapoolien seulonta infektion varalta ja valmistuksessa käytettävät tehokkaat viruksien inaktivaatio- ja poistomenetelmät. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei täysin pystytä sulkemaan pois niiden kautta tarttuvien tuntemattomien tai tunnettujen taudinaiheuttajien mahdollista siirtymistä.

Näiden menetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV, sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen. Näillä menetelmillä on kuitenkin vain rajoitettu teho vaipattomia viruksia (kuten parvovirus B19) vastaan. Parvovirus B19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) tai potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt tai joilla on lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyttinen anemia).

Hepatiitti A- ja -B-rokotuksia on syytä harkita silloin, kun potilaat saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja hyytymistekijä VIII -valmisteita.

Aina kun Immunate -valmistetta annetaan potilaalle, on erittäin suositeltavaa kirjata valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihin, jotta potilas ja valmiste-erä pystytään yhdistämään toisiinsa.

Immunate sisältää veriryhmä isoagglutiniinia (anti-A ja anti-B). Hemolyysiä voi esiintyä A-, B- tai AB-veriryhmien potilailla, jotka ovat saaneet valmistetta tiheästi annosteltuina tai suuren annoksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Immunate valmisteella. Valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Tekijä VIII:lla ei ole tehty lisääntymiseen liittyviä eläinkokeita. Koska A-hemofiliaa esiintyy harvoin naisilla, valmisteen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta. Siksi Immunate -valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi aiheellista.

Parvovirus B19 infektiot ks. kohta 4.4

Immunatein vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita kuten angioedeemaa, infuusiokohdan poltetta ja kirvelyä, vilunväristyksiä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, ihottumaa, päänsärkyä, nokkospaukamia, kutinaa, verenpaineen laskua, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, sydämen tiheälyöntisyyttä, rinnanahdistusta, hengenahdistusta, kihelmöintiä, oksentelua, hengityksen vinkumista on havaittu harvoin, ja ne saattavat joskus johtaa vaikeaan anafylaksiaan (jopa sokkiin). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos mainittuja oireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten Immunatea, ks. kohta 5.1. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Von Willebrandin tautia sairastavat potilaat, erityisesti tyypin 3 potilaat, saattavat hyvin harvoin kehittää vasta-aineita von Willebrand -tekijää vastaan. Jos vasta-aineita ilmenee, tila ilmenee riittämättöminä kliinisenä vasteena. Vasta-aineita saattaa esiintyä anafylaktisten reaktioiden yhteydessä. Siksi potilaasta jolla on todettu anafylaktinen reaktio, on määritettävä vasta-aineet von Willebrand -tekijää vastaan. Näissä tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä hematologian hoitavaan yksikköön.

Hemolyyysiä voi esiintyä A-, B- tai AB-veriryhmien potilailla, jotka ovat saaneet suuren annoksen valmistetta.

Taudinaiheuttajat ks. kohta 4.4.

Kliinisten tutkimusten perusteella raportoidut sekä myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut Immunate -valmisteen haittavaikutukset:

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa on esitetty MedDRA elinluokitukseen.

Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$) ja tuntemattomat (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokitus	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet	Harvinainen ^{1*}
Veri ja imukudos	hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit koagulopatia	melko harvinainen (PTP) ² Hyvin yleinen (PUP) ² tuntematon
Psyykkiset häiriöt	levottomuus	tuntematon
Hermosto	heitehuimaus päänsärky parestesia	tuntematon tuntematon tuntematon

Silmät	sidekalvotulehdus	tuntematon
Sydän	takykardia sydämentykytys	tuntematon tuntematon
Verisuonisto	hypotensio punastuminen kalpeus	tuntematon tuntematon tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä hengenahdistus	tuntematon tuntematon
Ruoansulatuselmistö	pahoinvointi oksentelu	tuntematon tuntematon
Iho- ja ihonalainen kudos	nokkosihottuma ihottuma (mukaan lukien eruteemaan liittyvän ja papulaarisen ihottuman) kutina eryteema liikahikoilu neurodermatiitti	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskipu	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	epämukavuuden tunne rinnassa turvotus (perifeerinen, silmäluomien ja kasvojen turvotus) kuume vilunväreet injektiokohdan reaktio (mukaan lukien polttava tunne) kipu	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon

¹* Yksi yliherkkyysreaktio, 329 infuusiosta viidelle potilaalle yhdessä kliinisessä tutkimuksessa

² Esiintyvyys perustuu tutkimuksiin kaikilla hyytymistekijä VIII –valmisteilla joissa oli mukana vakavaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP= aikaisemmin hoidetut potilaat, PUP=aikaisemmin hoitamattomat potilaat

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Tromboemboolisia haittoja voi esiintyä, ks. kohta 4.4.

Hemolyysia voi esiintyä veriryhmän A, B tai AB potilailla, ks. kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, von Willebrand -tekijän ja hyytymistekijä VIII:n yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: B02BD06

Hyytymistekijä VIII:n ja von Willebrand -tekijän yhdistelmä muodostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII ja von Willbrand -tekijä), joiden fysiologiset tehtävät ovat erilaiset.

Kun yhdistelmää infusoidaan hemofiliapotilaaseen, hyytymistekijä VIII sitoutuu verenkierrassa von Willebrand -tekijään.

Aktivoitunut hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n kofaktorina ja nopeuttaa tekijä X:n aktivoitumista. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinia trombiiniksi. Trombiini puolestaan muuttaa fibrinogeenia fibriniiksi niin, että hyytymä voi muodostua. A-hemofilia on perinnöllinen, sukupuolisidonnainen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -pitoisuuden laskusta ja aiheuttaa runsaita verenvuotoja niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko spontaanisti, tapaturmaisesti tai kirurgisesti syntyneiden vammojen takia. Korvaushoito suurentaa plasman tekijä VIII -pitoisuutta ja korjaa näin tilapäisesti hyytymistekijän puutteen ja verenvuototaipumuksen.

Von Willebrand -tekijä on hyytymistekijä VIII:aa suojaava proteiini, minkä lisäksi se edistää verisuoni-vaurioissa verihytaleiden kiinnittymistä ja aggregaatiota.

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki Immunate -valmisteen farmakokineettiset parametrit on mitattu sellaisilla henkilöillä, joilla on vaikea A-hemofilia (hyytymistekijä VIII -taso $\leq 1\%$). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa kromogeenisellä tekijä VIII -testillä. 18:n aiemmin hoidetun yli 12-vuotiaan potilaan crossover-tutkimuksessa saadut farmakokineettiset parametrit on listattu alla olevassa taulukossa.

Yhteenveto Immunate -valmisteen farmakokineettisistä ominaisuuksista 18 potilaalla, joilla on vaikea A-hemofilia (annos = 50 IU/kg):

Ominaisuus	Keskiarvo	SD	Mediaani	90 %:n luottamusväli
AUC _{0-∞} ([IUxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1–13,2
C _{max} (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8–1,0
T _{max} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3–0,3
Lopullinen puoliintumisaika (h)	12,7	3,2	12,2	10,8–15,3
Puhdistuma (ml/h)	283	146	232	199–254
MRT (tuntia)	15,3	3,6	15,3	12,1–17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815–4034
Vähittäinen toipuminen ([IU/ml]/[IU/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016–0,020

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunate -valmisteen sisältämät hyytymistekijä VIII on ihmisen plasman normaali aineosa, joka vaikuttaa samalla tavalla kuin vastaava endogeeninen hyytymistekijä VIII.

Ei-kliinisiin tietoihin sisältyvissä konventionaalisissa eläinkokeissa, joissa tutkittiin turvallisuusfarmakologiaa, toistuvaa toksisuutta, paikallista sietokykyä ja immunogeenisyyttä, ei paljastunut erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Ihmisen albumiini

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Lysiinihydrokloridi

Kalsiumkloridi

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Immunate -valmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.1 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Vain pakkauksessa olevia välineitä tulee käyttää infuusion antoon. Hoito voi epäonnistua, koska ihmisen hyytymistekijä VIII voi adsorboitua joidenkin infuusiovälineiden sisäpinnalle.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Liuotetun valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 3 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C:ssa). Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos on käytettävä heti, jos liuosta ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa. Jos liuotettua valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olot ovat käyttäjän vastuulla. Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

Kesto aikana valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään kuusi kuukautta. Tämä säilytysjakso on merkittävä pakkaukseen. Jakson päätyttyä valmistetta ei saa enää laittaa jääkaappiin, vaan se on käytettävä heti tai hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuotetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin II lasia) ja liuotin injektiopullossa (tyypin I lasia), joissa on klooributyylimuutamat.

Pakkauksessa on:

- 1 injektiopullollinen Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF -valmistetta
- 1 injektiopullollinen (5 ml) injektioneesteisiin käytettävää vettä
- 1 siirtoneula/suodatinneula
- 1 kertakäyttöruisku (5 ml)
- 1 kertakäyttöneula
- 1 siipineulasetti

Pakkauskoko: 1 x 500 IU FVIII / 375 IU VWF

6.6 Käyttö- ja käsittely- ja hävitysohjeet

Käytä Immunate -valmisteen liuottamiseen vain pakkauksessa olevia välineitä. Liuota Immunate käyttövalmiiksi pakkauksessa olevaan injektioneesteisiin käytettävään veteen juuri ennen potilaalle antamista, koska siinä ei ole säilöntäaineita. Tarkasta ennen annostusta että liuotettu lääkevalmiste ei sisällä partikkeleita tai ole värjäntynyt. Liuotettu valmiste on kirkas tai hiukan opalisoiva liuos. Sameaa tai saostunutta liuosta ei saa käyttää.

On suotavaa huuhdella laskimokatettrin asennuskohta isotonisella suolaliuoksella ennen ja jälkeen Immunate -infuusion.

Kuiva-aineen liuottaminen

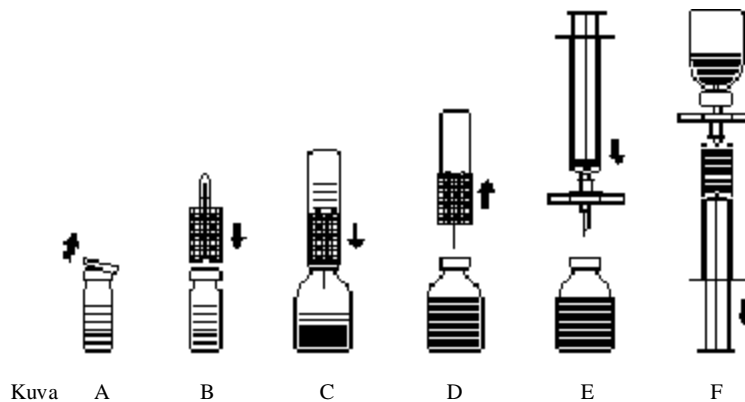
Käytä aseptista tekniikkaa!

1. Lämmitä avaamaton liuotinaaineinjektiopullo (injektioneesteisiin käytettävä vesi) huoneenlämpöiseksi (enintään 37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotininjektiopullon suojakorkit (kuva A) ja desinfioi molempien tulpat.
3. Paina siirtoneulan epätasainen reuna liuotinpullon päälle (kuva B).
4. Poista suojus siirtoneulan toisesta päästä koskettamatta paljasta neulaa.
5. Pidä liuotininjektiopulloa ylösalaisin kuiva-aineinjektiopullon yläpuolella ja työnnä siirtoneulan vapaa pää kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva C). Alipaine imee liuottimen kuiva-aineinjektiopulloon.
6. Noin minuutin kuluttua vedä siirtoneula irti kuiva-ainepullosta liuotininjektiopullon avulla (kuva D). Koska valmiste liukenee helposti, älä ravistele kuiva-ainepulloa. **ÄLÄ RAVISTA SISÄLTÖÄ. ÄLÄ KÄÄNNÄ KUIVA-AINEPULLOA YLÖSALAISIN ENNEN KUIN SE ON VALMIS VEDETTÄVÄKSI RUISKUUN.**
7. Liuottamisen jälkeen ennen valmisteen antoa tarkasta silmämääräisesti, onko valmisteessa hiukkasia tai saostumia. Joskus voi näkyä pieniä hiukkasia, vaikka liuottamisohjeita noudatettaisiin tarkasti. Pakkauksessa olevan suodatinneula poista hiukkaset ilman lääkkeen tehon heikkenemistä.

Valmisteen antaminen

Käytä aseptista tekniikkaa!

1. Jotta kumitulpista ei irtoa hiukkasia lääkkeeseen (mikroembolian riski), käytä pakkauksessa olevaa suodatinneulaa. Kun vedät liuotettua valmistetta ruiskuun, kiinnitä suodatinneula pakkauksessa olevaan kertakäyttöruiskuun ja pistä se kumitulpan läpi (kuva E).
2. Irrota ruisku hetkeksi suodatinneulasta, jolloin kuiva-aineinjektiopulloon pääsee ilmaa, ja mahdollinen vaahto häviää. Vedä sitten liuos ruiskuun suodatinneulan läpi (kuva F).
3. Irrota ruisku suodatinneulasta ja anna liuos hitaana injektiona laskimoon (injektion maksiminopeus 2 ml/minuutti) pakkauksessa olevalla siipineulasetillä (tai pakkauksessa olevalla kertakäyttöneulalla).



Käyttämättä jäänyt liuotettu valmiste ja roskat on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29749

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2011/11.3.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2017