

## 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:aa<sup>1</sup> ja 375 IU:a ihmisen von Willebrand tekijää<sup>2</sup>(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  $70 \pm 30$  IU hyytymistekijä VIII:aa grammassa proteiinia<sup>3</sup>. Von Willebrand -tekijän vahvuus (IU) ilmaistaan Euroopan farmakopean ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuuden mukaan.

Valmiste on luovuttajien plasmasta valmistettua.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium (9,8 mg injektiopulloa kohden).

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.

---

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

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

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

### Hoidon seuranta

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. Kehon painoon perustuvaa annosta voidaan joutua säätämään ali- tai ylipainoisilla potilailla.

### Annostus

#### *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) = kehonpaino (kg) 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.

<b>Vuototyyppi/kirurginen toimenpide</b>	<b>Tarvittava tekijä VIII -pitoisuus (% normaalista) (IU/dl)</b>	<b>Annosten antoväli (tunteina) Hoidon kesto (päivinä)</b>
<b>Verenvuoto</b>		
Varhainen nivelvuoto, lihasvuoto tai suuontelonvuoto	20–40	Infuusio joka 12.–24. tunti ainakin yhtenä päivänä kunnes vuodon aiheuttama kipu on lievittänyt tai parantunut.
Vaikeampi nivelvuoto, lihasvuoto tai hematooma	30–60	Infuusio joka 12.–24. tunti 3–4 päivän ajan tai kauemmin, kunnes kipu on lievittänyt ja vapaa liikkuvuus palautunut.
Hengenvaaralliset vuodot	60–100	Infuusio joka 8.–24. tunti kunnes kriittinen tila on ohi.
<b>Kirurgia</b>		
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 %.

Tietyissä tilanteissa (esim. alhaisen titterin inhibiittori) voidaan tarvita suurempia kuin kaavan mukaan laskettuja annoksia.

#### *Pitkäkestoinen ennaltaehkäisevä hoito*

Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden pitkäkestoisessa profylaksissa tavalliset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU/painokilo 2–3 päivän välein. Joissakin tapauksissa, etenkin nuoremmilla potilailla, voidaan tarvita lyhyempiä annosvälejä tai suurempia annoksia.

#### *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.

#### *Pediatriset potilaat*

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

Annostus A-hemofiliaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla (ikä < 18 vuotta) perustuu painoon ja siten yleisesti ottaen samoihin periaatteisiin kuin aikuisilla. Määrän ja antovälin on perustuttava aina potilaskohtaiseen kliiniseen vaikutukseen (ks. kohta 4.4). Joissakin tapauksissa, etenkin nuoremmilla potilailla, voidaan tarvita lyhyempiä annosvälejä tai suurempia annoksia.

#### Antotapa

Laskimoon.

Immunate annetaan hitaasti laskimoon. Infuusionopeus saa olla enintään 2 ml minuutissa.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Valmisteen kuiva-aine on liuotettava ennen käyttöä, ks. ohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia käytettäessä Immunate valmistetta. Jos yliherkkyuden oireita esiintyy, potilaita tulee ohjeistaa lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktion ensimmäisistä merkeistä, joita ovat nokkospaukamet, 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.

#### Vasta-aineet (potilaat joilla on hemofilia A)

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 plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta se jatkuu koko eliniän ajan, vaikka onkin melko harvinainen.

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 laboratoriokokein. 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 terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista

### Sydän- ja verisuonitapahtumat

Potilailla, joilla on olemassa olevia sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä, FVIII-korvaushoito voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

### Vasta-aineet (potilaat joilla on von Willebrandin tauti)

Potilaat jotka sairastavat von Willebrandin tautia, etenkin tyypin 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.

Ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden aiheuttamien infektioiden ennalta estämiseksi vakiovaatimuksiin 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 tunteuttomien 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.

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.

### Natriumsisältö

Tämä lääke sisältää 9,8 mg natriumia kussakin pullossa. Määrä vastaa 0,5 %:a WHO:n suosittelemasta enimmäisvuorokausiannoksesta, joka on aikuisilla 2 g natriumia.

#### Pediatriset potilaat

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

Mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että pediatrisia potilaita.

#### **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

Immunate-valmisteen 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 Immunate-valmistetta. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiakeskukseen.

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.

Hemolyysiä 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 yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinluokitus</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet	Melko harvinainen <sup>1*</sup>
Veri ja imukudos	Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit	Melko harvinainen (PTP) <sup>2</sup> Hyvin yleinen (PUP) <sup>2</sup>
	Koagulopatia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus	Tuntematon
	Päänsärky	Tuntematon
	Parestesia	Tuntematon
Silmät	Sidekalvotulehdus	Tuntematon
Sydän	Takykardia	Tuntematon
	Sydämentykytys	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	Tuntematon
	Punastuminen	Tuntematon
	Kalpeus	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Tuntematon
	Hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselämä	Pahoinvointi Oksentelu	Tuntematon Tuntematon
Iho- ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma	Tuntematon
	Ihottuma (mukaan lukien eryteemaan liittyvän ja papulaarisen ihottuman)	Tuntematon
	Kutina	Tuntematon
	Eryteema	Tuntematon
	Liikahikoilu	Tuntematon
	Neurodermatiitti	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	Tuntematon
	Epämukavuuden tunne rinnassa	Tuntematon
	Eurvotus (perifeerinen, silmäluomien ja kasvojen turvotus)	Tuntematon

	Kuume Vilunväreet Injektiokohdan reaktio (mukaan lukien polttava tunne) Kipu	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
--	---	--

<sup>1\*</sup> Yksi yliherkkyysoire, 329 infuusiosta viidelle potilaalle yhdessä kliinisessä tutkimuksessa

<sup>2</sup> 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 tutkimuskeskus Fimea pyytetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Tromboemboolisia haittoja voi esiintyä, ks. kohta 4.4.

Hemolyysiä 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

#### Vaikutusmekanismi

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 fibrinogeenin fibriniksi niin, että hyytymä voi muodostua. A-hemofilia on perinnöllinen, sukupuolisidonnainen veren hyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:C -pitoisuuden laskusta ja aiheuttaa runsaita verenvuotoja nivelisiin, 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 verihiihtaleiden kiinnittymistä ja aggregaatiota.

## 5.2 Farmakokineetiikka

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	90 %:n			
	Keskiarvo	SD	Mediaani	luottamusväli
AUC <sub>0-∞</sub> ([IUxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1–13,2
C <sub>max</sub> (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8–1,0
T <sub>max</sub> (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 <sub>ss</sub> (ml)	4166	2021	3613	2815–4034
Inkrementaalinen 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-kliniisiin 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

#### Liutin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Immunate-valmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 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.

Liuetun 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 liuetun valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olot ovat käyttäjän vastuulla. Liuetun 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 jäätää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Injektiokuiva-aine injektio pullossa (tyypin II lasia) ja liuotin injektio pullossa (tyypin I lasia), joissa on klooributyylikumitulpat.

Pakkauksessa on:

1 injektio pullo llinen Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF -valmistetta

1 injektio pullo llinen (5 ml) injektio nesteisiin käytettävää vettä

1 siirtoneula/suodatinneula

1 kertakäyttö ruisku (5 ml)

1 kertakäyttö neula

1 siipineulasetti

Pakkaus koko: 1 x 500 IU FVIII / 375 IU VWF

## 6.6 Käyttö- ja käsittely- ja hävitys ohje et

Käytä Immunate -valmisteen liuottamiseen vain pakkauksessa olevia välineitä. Liuota Immunate käyttö- valmiiksi pakkauksessa olevaan injektio nesteisiin käytettävään veteen juuri ennen potilaalle antamista, koska siinä ei ole säilöntäaineita.

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

## Kuiva-aineen liottaminen

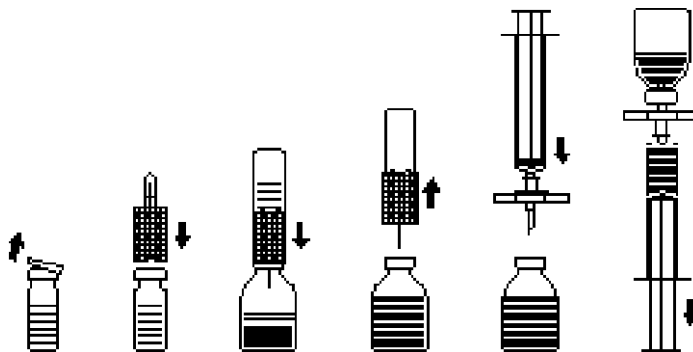
Käytä aseptista tekniikkaa!

1. Lämmitä avaamaton liutinaineinjektiopullo (injektionesteisiin käytettävä vesi) huoneenlämpöiseksi (enintään 37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liotininjektiopullon suojakorkit (Kuva A) ja desinfioi molempien tulpat.
3. Paina siirtoneulan epätasainen reuna liotinpullon päälle (Kuva B).
4. Poista suojuus siirtoneulan toisesta päästä koskettamatta paljasta neulaa.
5. Pidä liotininjektiopulloa ylösalaisin kuiva-aineinjektiopullon yläpuolella ja työnnä siirtoneulan vapaa pää kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (Kuva C). Alipaine imee liottimen kuiva-aineinjektiopulloon.
6. Noin minuutin kuluttua vedä siirtoneula irti kuiva-ainepullostsa liotininjektiopullon 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. Liottamisen jälkeen ennen valmisteen antoa tarkasta silmämääräisesti, onko valmisteessa hiukkasia tai saostumia. Liotettu valmiste on kirkas tai hiukan opalisoiva liuos. Joskus voi näkyä pieniä hiukkasia, vaikka liottamisohjeita noudatettaisiin tarkasti. Pakkauksessa olevan suodatinneula poista hiukkaset ilman lääkkeen tehon heikkenemistä. Sameaa tai saostunutta liuosta ei saa käyttää.

## Valmisteen antaminen

Käytä aseptista tekniikkaa!

1. Jotta kumitulpista ei irtoa hiukkasia lääkkeeseen (mikroembolian riski), käytä pakkauksessa olevaa suodatinneulaa. Kun vedät liotettua 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).



Kuva A B C D E F

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1220 Wien  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

29749

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 marraskuu 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 oktober 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.1.2022

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavana Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) verkkosivulta <http://www.fimea.fi>.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Immunate 500 IU FVIII / 375 IU VWF pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Läkemedlet innehåller human koagulationsfaktor VIII / human von Willebrand faktor som aktiva substanser.

Varje injektionsflaska innehåller 500 IU human koagulationsfaktor VIII<sup>1</sup> och 375 IU human von Willebrand faktor<sup>2</sup> (VWF:RCo).

Efter utspädning innehåller Immunate 500 IU FVIII / 375 IU VWF cirka 100 IU human koagulationsfaktor VIII/ml och 75 IU human von Willebrand faktor/ml.

Styrkan för faktor VIII (IU) bestäms enligt metod i Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten hos Immunate är  $70 \pm 30$  IU faktor VIII per 1 gram protein<sup>3</sup>. Styrkan för von Willebrand-faktor (IU) anges enligt Europeiska farmakopéns ristocetin-kofaktoraktivitet (VWF:RCo).

Produkten är tillverkad ur donatorplasma.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium (9,8 mg per injektionsflaska).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt eller ljusgult pulver eller sönderfallande kaka.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling och förebyggande av blödningar vid hereditär (hemofili A) eller förvärvad brist på faktor VIII.

<sup>1</sup> Styrkan för faktor VIII är bestämd enligt Världshälsoorganisationens (WHO) internationella standard för FVIII-koncentrat.

<sup>2</sup> Ristocetin-kofaktoraktiviteten för human von Willebrand-faktor (VWF:RCo) uttrycks enligt WHO:s internationella von Willebrand-standard (*WHO International Standard for von Willebrand Factor concentrate*)

<sup>3</sup> Utan stabiliserande ämne (albumin). Då förhållandet mellan aktiviteten hos faktor VIII och von Willebrand faktor antigenen är 1:1 är den högsta specifika aktiviteten 100 IU koagulationsfaktor VIII per milligram protein.

För behandling av blödningar i samband med von Willebrands sjukdom med brist på faktor VIII, om inget effektivt preparat för behandling av von Willebrand finns att tillgå och då enbart desmopressin (DDAVP) är ineffektivt eller kontraindicerat.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska ges under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationssjukdomar.

### Behandlingsuppföljning

Under behandlingens gång ska dos och doseringsintervall baseras på adekvat bestämning av faktor VIII-nivån. Noggrann uppföljning av substitutionsbehandlingen (faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig särskilt vid större kirurgiska ingrepp. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII-behandling, vilket inverkar på läkemedlets halveringstid och recovery. En dos som baseras på kroppsvikten kan kräva justering för patienter med under- eller övervikt.

### Dosering

#### *Hemofili A*

Dosering och substitutionsterapins längd beror på svårighetsgraden av koagulationsstörningen, lokaliseringen och utbredningen av blödningen samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter av faktor VIII uttrycks i internationella enheter (IU), i enlighet med aktuell WHO-standard för faktor VIII. 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 av faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i 1 ml normal, human plasma.

Beräkningen av erforderlig dos faktor VIII grundas på experimentell observation av att 1 IU faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med cirka 2 % av den normala aktiviteten.

Erforderlig dos beräknas enligt följande formel:

$$\text{Erforderlig dos (IU)} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad höjning av faktor FVIII (\%)} \times 0,5$$

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

#### *Blödningar och kirurgiska ingrepp*

I händelse av följande blödningar får faktor VIII-aktiviteten i plasma inte sjunka under den angivna halten (% av normalvärde eller IU/dl) under nämnda period.

Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödning och kirurgi.

Typ av blödning / kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-halt (% av normalvärde) (IU/dl)	Doseringsintervall (timmar)/ Behandlingens längd (dagar)
--------------------------------------	---	--

<b>Blödning</b>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller munhåleblödning	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.
<b>Kirurgi</b>		
Mindre kirurgiska ingrepp, inklusive tandutdragning	30–60	Infusion var 24 timme, minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
Större kirurgiska ingrepp	80–100 (pre-och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills sårsläkning inträtt, fortsatt därefter behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor VIII-aktivitet på 30–60 % .

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.

#### *Långtidsprofylax*

Vid långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili A är en vanlig dos faktor VIII 20–40 IU/kg kroppsvikt i var 2–3 dagar. I en del fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre dos behövas.

#### *Patienter med von Willebrands sjukdom*

Då Immunate används som ersättnings- och förebyggande behandling av blödningar ska samma instruktioner följas som vid behandling av patienter med hemofili A.

Eftersom Immunate innehåller en relativt stor mängd faktor VIII i förhållande till vWF, ska behandlande läkare observera att en regelbunden behandling kan orsaka en alltför stor ökning av faktor VIII:C-halten, vilket kan öka risken för tromboser.

#### *Pediatrisk population*

Försiktighet ska iakttas vid administrering till barn under 6 år som inte ofta behandlats med faktor VIII, eftersom endast begränsad information finns att tillgå för denna patientgrupp.

Doseringen vid hemofili A hos barn och ungdomar < 18 år baseras på kroppsvikten, och därför generellt sett på samma riktlinjer som för vuxna. Mängden och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet (se avsnitt 4.4). I vissa fall, och särskilt då hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

## Administreringssätt

Intravenös användning.

Immunate administreras som långsam intravenös infusion med en hastighet på högst 2 ml per minut.

*Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Pulvret ska lösas upp före användning, se instruktioner i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

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

#### Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma vid behandling med Immunate. Patienterna ska instrueras att omedelbart avbryta behandlingen och kontakta behandlande läkare om symtom på överkänslighet förekommer. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, såsom nässelutslag, utbrett nässelutslag, hudutslag, hudrodnad, pruritus, ödem (ansikts- och ögonlocksödem), trångghetskänsla över bröstet, väsande andning, dyspné, bröstsmärtor, takykardi och hypotoni ändå upp till anafylaxi. Om chock uppkommer, ska adekvat behandling sättas in.

#### Antikroppar (patienter med hemofili A)

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot aktiveringen av den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (Bethesda Units, BU) per milliliter plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII. Risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna, men fortsätter hela livet även om risken är relativt liten.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer. Risken för otillräckligt kliniskt svar är mindre i fall där låg titer förekommer övergående eller är konsekvent låg i jämförelse mot fall där patienten uppvisar hög titer.

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



## Kardiovaskulära händelser

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

## Antikroppar (inhibitorer) hos patienter med von Willebrands sjukdom

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt av typ 3, kan utveckla antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrand faktorn. Om den förväntade VWF:RCo-aktiviteten i plasma inte uppnås eller om mängden blödningar inte kan kontrolleras med lämplig dosering, ska förekomsten av eventuella antikroppar mot von Willebrand bestämmas med hjälp av adekvat undersökning. Hos patienter med en stor mängd antikroppar är en behandling med von Willebrand faktor VIII inte nödvändigtvis effektiv, och andra behandlingsalternativ ska övervägas.

## Tromboembolism

Risken för uppkomst av tromboembolism ska observeras särskilt hos patienter med kända kliniska riskfaktorer eller riskfaktorer förknippade med blodvärden. Patienterna ska iaktas för eventuell uppkomst av tidiga tecken på trombos. Förebyggande behandling mot venös tromboembolism ska utnyttjas i enlighet med aktuella rekommendationer. Eftersom Immunate innehåller relativt stora mängder av faktor VIII i förhållande till mängderna von Willebrands faktor, ska behandlande läkare vara medveten om att en fortgående behandling kan leda till överdrivet höga halter av faktor VIII. FVIII:C-plasmavärdet hos patienter som behandlas med Immunate ska följas upp för att undvika situationer med långvarigt förhöjda FVIII:C-värden i plasma, vilket kunde öka risken för tromboembolism.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donerade blodenheter och plasmapooler för 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 både nya, hittills okända virus samt kända patogener.

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

Lämplig vaccination (hepatit A och B) ska övervägas 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.

## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 9,8 mg natrium per flaska, motsvarande 0,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

## Pediatrisk population

Detta läkemedel ska ges med försiktighet till barn under 6 år som har haft begränsad exponering för faktor VIII-preparat, eftersom kliniska data för denna patientgrupp är begränsad.

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både för vuxna och pediatrika patienter.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Immunate. Man känner inte till några interaktioner mellan detta läkemedel och andra läkemedel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

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

Se avsnitt 4.4. för information om parvovirus B19-infektion.

Eventuell inverkan på fertilitet har inte undersökts.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av biverkningsprofilen

Överkänslighets- eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla på injektions-/infusionsstället, frossa, rodnad, utbrett nässelutslag, huvudvärk, nässelutslag, pruritus, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, andnöd, stickande känningar, kräkningar, väsande andning) har förekommit i sällsynta fall och kan ibland övergå till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). Patienterna ska uppmanas kontakta läkare om denna typ av symtom förekommer (se avsnitt 4.4).

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 rekommenderas kontakt till ett specialistcenter för hemofili.

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt med typ 3, kan i mycket sällsynta fall utveckla antikroppar mot von Willebrands faktor. Om sådana antikroppar förekommer, visar det sig som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Antikroppar kan exempelvis förekomma i samband med anafylaktiska reaktioner. Därför ska patienter som uppvisat en anafylaktisk reaktion undersökas för eventuell förekomst av antikroppar mot von Willebrands faktor. I dessa fall rekommenderas kontakt till enhet för hematologi.

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

För information om patogener, se avsnitt 4.4.

## **Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och efter godkännande av tillstånd för försäljning för Immunate:**

### Biverkningstabell

Biverkningarna presenteras grupperade enligt MedDRAs organsystem.

Frekvenserna i tabellen definieras på följande vis: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga <sup>1*</sup>
Blodet och lymfsystemet	Inhibitorer mot koagulationsfaktor VIII	Mindre vanliga (PTP) <sup>2</sup> Mycket vanliga(PUP) <sup>2</sup>
	Koagulopati	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Rastlöshet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel	Ingen känd frekvens
	Huvudvärk	Ingen känd frekvens
	Parestesi	Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Ingen känd frekvens
	Palpitationer	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotension	Ingen känd frekvens
	Flush	Ingen känd frekvens
	Blekhhet	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Ingen känd frekvens
	Andnöd	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Ingen känd frekvens
	Kräkningar	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Hudutslag (inklusive erytem och papulära hudutslag)	Ingen känd frekvens
	Pruritus	Ingen känd frekvens
	Erytem	Ingen känd frekvens
	Hyperhidros	Ingen känd frekvens
	Neurodermatit	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärta	Ingen känd frekvens
	Obehagskänslor i bröstet	Ingen känd frekvens
	Ödem (perifert ödem, ögonlockssvullnad, ansiktsödem)	Ingen känd frekvens
	Pyrexia	Ingen känd frekvens
	Frossa	Ingen känd frekvens
	Reaktioner på injektionsstället (inklusive en brännande känsla)	Ingen känd frekvens
	Smärta	Ingen känd frekvens

<sup>1</sup>\* En överkänslighetsreaktion i en klinisk prövning där fem patienter fick 329 infusioner

<sup>2</sup> Frekvensen baseras på studier med alla koagulationsfaktor VIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = patienter som har behandlats tidigare, PUP = patienter som inte har behandlats tidigare

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Tromboemboliska händelser kan inträffa, se avsnitt 4.4.

Hemolys kan förekomma hos patienter med blodgrupperna A, B eller AB; se avsnitt 4.4.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koagulationsfaktorer, von Willebrandfaktor och koagulationsfaktor VIII i kombination. ATC-kod: B02BD06

#### Verkningsmekanism

Koagulationsfaktor VIII och von Willebrand-faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska uppgifter.

När kombinationen infunderas till en patient med hemofili binds koagulationsfaktor VIII till von Willebrands faktor i patientens cirkulation.

Aktiverad faktor VIII fungerar som en kofaktor 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 så att ett koagel kan bildas. Hemofili A är en ärftlig, könsbunden koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och som resulterar i rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ; antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsterapi kan plasmanivåerna av faktor VIII höjas och därigenom ge en tillfällig korrigerande faktorbristen och blödningstendenser.

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

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alla farmakokinetiska parametrar för Immunate har uppmätts hos personer med svår hemofili A (koagulationsfaktor VIII nivå  $\leq 1$  %). Plasmaproven analyserades vid ett centrallaboratorium med kromogent faktor VIII-test. De farmakokinetiska parametrar som uppmättes i en crossover-studie hos 18 patienter över 12 år som behandlats tidigare anges i följande tabell.

En sammanfattning över Immunate-preparatets farmakokinetiska egenskaper hos 18 patienter med svår hemofili A (dos = 50 IU/kg):

Parameter	90 %			
	Medeltal	SD	Median	konfidensintervall
AUC <sub>0-∞</sub> ([IUxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1–13,2
C <sub>max</sub> (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8–1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	0,3–0,3
Slutlig halveringstid (h)	12,7	3,2	12,2	10,8–15,3
Clearance (ml/h)	283	146	232	199–254
MRT (tuntia)	15,3	3,6	15,3	12,1–17,2
V <sub>ss</sub> (ml)	4166	2021	3613	2815–4034
Inkrementell recovery ([IU/ml]/[IU/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016–0,020

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den koagulationsfaktor VIII som ingår i Immunate är en normal komponent i human plasma och fungerar på samma sätt som endogen faktor VIII.

De prekliniska, gängse djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, lokal tolerabilitet och immunogenicitet som utförts har inte visat några särskilda risker för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

Human albumin  
Glycin  
Natriumklorid  
Natriumcitrat,  
Lysinhydroklorid  
Kalciumklorid

#### Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Immunate får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Endast de injektions-/infusionstillbehör som ingår i förpackningen ska användas vid administrering, eftersom faktor VIII kan adsorberas till innerväggarna på andra infusionstillbehör, och det därigenom finns risk för utebliven behandlingseffekt.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för Immunate efter beredning har påvisats under 3 timmar vid rumstemperatur (20–25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte beredning skett under kontrollerade och validerade, aseptiska förhållanden. Om beredd lösning inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden användarens ansvar. Färdigberedd lösning får inte förvaras i kylskåp.

Under angiven hållbarhetstid kan preparatet förvaras vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) i högst sex månader. Denna förvaringstid ska antecknas på förpackningen. Då perioden löper ut får preparatet inte placeras tillbaka i kylskåp, utan det ska användas omedelbart eller kasseras.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras och transporteras kallt (2–8 °C).

För ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Pulver i injektionsflaska (typ II glas) och spädningsvätska i injektionsflaska (typ I glas). Flaskorna är försedda med gummiproppar av klorbutyl.

Varje förpackning innehåller:

1 flaska Immunate 500 IU FVIII / 375 IU VWF

1 flaska (5 ml) med vatten för injektionsvätskor

1 överföringsnål/filternål

1 engångsspruta (5 ml)

1 engångsnål

1 infusionsset med fjärilsnål

Förpackningsstorlek: 1 x 500 IU FVII / 375 IU VWF

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Använd endast de tillbehör som ingår i Immunate-förpackningen för beredning av lösningen. Lös upp Immunate i det vatten för injektionsvätskor som ingår i förpackningen först strax innan läkemedlet ska administreras till patienten. Detta eftersom preparatet inte innehåller konserveringsmedel.

Venkateterns infart ska helst sköljas med isoton saltlösning både före och efter infusionen med Immunate.

### **Beredning av pulvret**

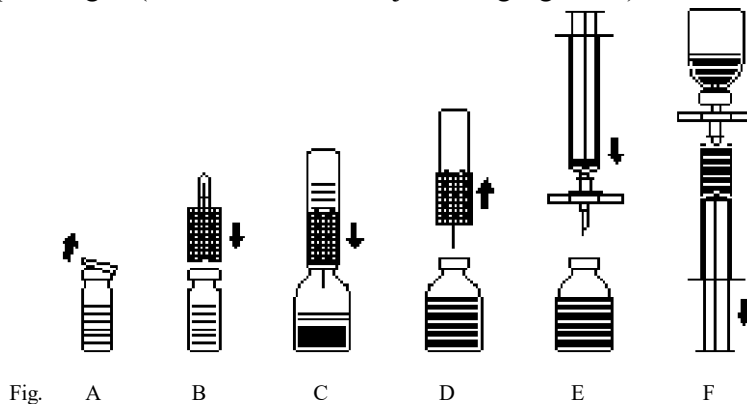
Iaktta aseptisk teknik!

1. Värm den öppnade flaskan med spädningsvätskan (sterilt vatten till injektionsvätskor) till rumstemperatur (max. 37 °C).
2. Ta bort skyddslocken på de gummiproppsförsedda flaskorna med pulvret och spädningsvätskan (Fig. A) och rengör båda gummipropparna.
3. Ta överföringsnålen och tryck dess vågiga kant på vattenflaskan (Fig. B).
4. Avlägsna skyddshöljet från den andra änden av överföringskanylen utan att vidröra den fria nålen.
5. Håll flaskan med vätskan upp och ned över flaskan med pulvret, och stick den andra änden av överföringsnålen genom gummiproppen på pulverflaskan (Fig. C). Spädningsvätskan kommer att sugas in av vakuumet i pulverflaskan.
6. Efter ungefär en minut, separera de två flaskorna genom att dra ut överföringsnålen ur pulverflaskan med hjälp av flaskan med spädningsvätskan (Fig. D). Eftersom upplösningen sker lätt, skaka inte pulverflaskan. **SKAKA INTE INNEHÅLLET. VÄND INTE PULVERFLASKAN UPP OCH NER INNAN LÖSNINGEN KAN DRAS IN I SPRUTAN.**
7. Efter upplösning och innan administrering ska lösningen kontrolleras visuellt för eventuell förekomst av partiklar eller fällningar. Lösningen ska vara klar eller något opalskimrande. Ibland kan små partiklar noteras även då beredningen skett enligt anvisningarna. Den medföljande filternålen avlägsnar partiklarna utan att effekten påverkas. Lösning som är grumlig eller har synliga fällningar får inte användas.

## Administrering av injektion

Iaktta aseptisk teknik!

1. Använd den medföljande filternålen så att inga partiklar lossnar från gummiproppen (risk för mikroembolism). För att dra upp den färdigberedda lösningen i sprutan, ska filternålen fästas vid den engångsspruta som ingår i förpackningen och nålen sedan stickas igenom gummiproppen på flaskan (Fig. E).
2. Lösgör sprutan från filternålen för en stund så att litet luft kommer in i pulverflaskan och eventuellt skum försvinner. Dra sedan lösningen in i sprutan genom filternålen (Fig. F)
3. Lösgör filternålen från sprutan och administrera lösningen som en långsam intravenös injektion (max. 2 ml per minut) med hjälp av det infusionsset med fjärilsnål som följer med förpackningen (eller med den medföljande engångsnålen).



Eventuellt oanvänd, färdigberedd lösning och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1220 Wien  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29749

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 november 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 16 oktober 2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.1.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).