

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 250 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 50 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määrästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksilla. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02. Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylisestä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyylimassa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukailussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 \pm 6 tunnin välein, n = 23) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48. \pm 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n

puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutacioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoaajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylimisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakkaus (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

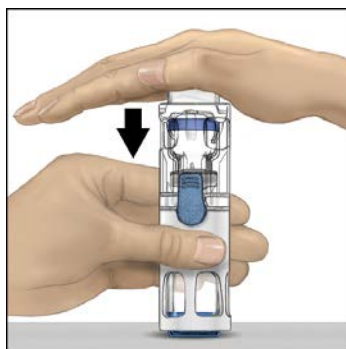
- Ei saa käyttää, jos läpispainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.

1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

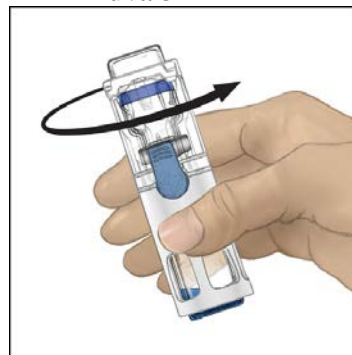
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan lasketut annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02. Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylisestä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyylimassa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukailussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 \pm 6 tunnin välein, n = 23) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48. \pm 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n

puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutathioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoaajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylimisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo. Pakkauksessa on siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
- Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.

Aseptista tekniikkaa noudatettava.

1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

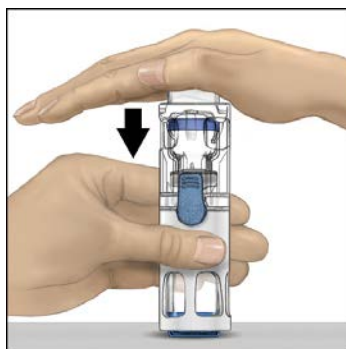
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.

1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

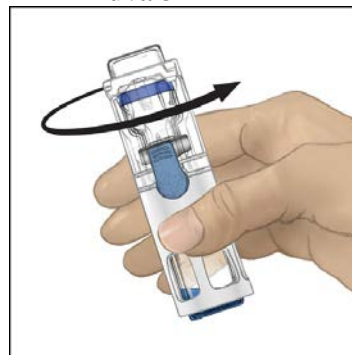
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 1000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 200 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan lasketut annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määrittystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukailussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48 ± 6 tunnin välein, $n = 30$). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteiden käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttäjäryhmissä ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenveto ADVATE-valmisteiden farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimmäinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteiden turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutathioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmisteen säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutylikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).

- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakkauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



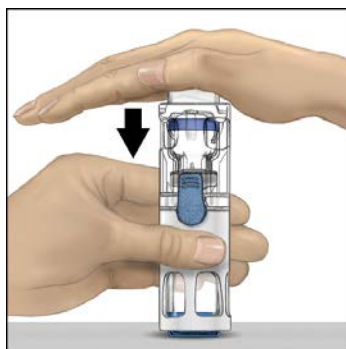
Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos lämpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
- 1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu lämpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
- 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
- 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä lämpipainopakkauksesta.
- 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
- 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
- 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

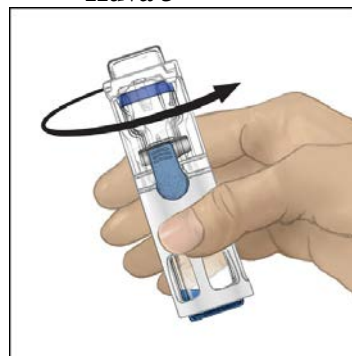
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 1500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 300 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02. Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylisestä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyylimassa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierron. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhiyymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukailussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 \pm 6 tunnin välein, n = 23) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48. \pm 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n

puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutathioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoaajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-aineinjektiopullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakkauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
- Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.

Aseptista tekniikkaa noudatettava.

1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

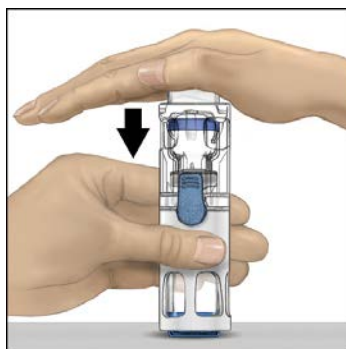
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.

1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

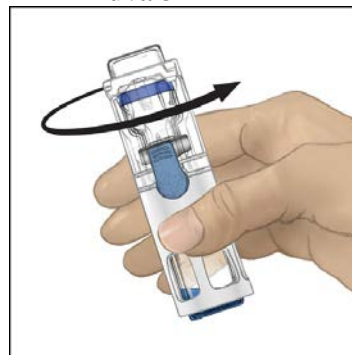
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen /BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/004

EU/1/03/271/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 2000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 400 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyylimassa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukaillussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48 ± 6 tunnin välein, $n = 30$). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttäoaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenveto ADVATE-valmisteen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriisessa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutathioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutylikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo. Pakkauksessa on siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).

- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakkauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II -pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II -siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II -siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II -pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II -siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II -siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II -siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



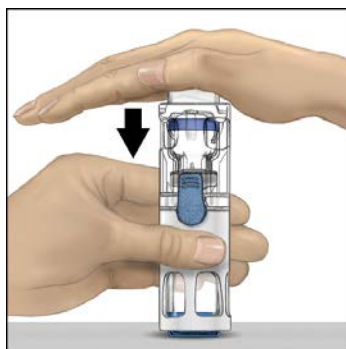
Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos lämpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
- 1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu lämpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
- 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
- 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä lämpipainopakkauksesta.
- 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
- 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
- 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

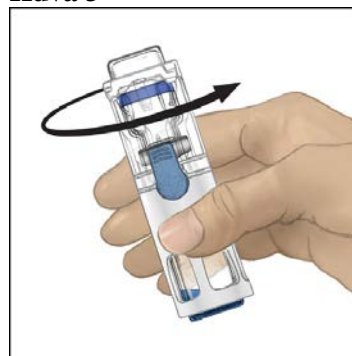
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 3000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 600 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan lasketut annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteiden vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteiden käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteiden kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusioskohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
Huonovointisuus	Tuntematon	

Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyöräytyminen, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoitun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatrista potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukaillussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmisteen mediaanialtistus oli 97,0 altistus­päivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan (20–40 IU/kg joka 48 ± 6 tunnin välein, $n = 30$). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥ 1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII \leq 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII $<$ 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyysisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – $<$ 2 vuotta), lapsista (2– $<$ 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5– $<$ 12 vuotta), nuorista (12– $<$ 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenveto ADVATE-valmisteen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII $<$ 1 %)					
Parametri (keskiarvo \pm keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriisessa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutathioni (pelkistetty).

Liuotin

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutylikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).

- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakkauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



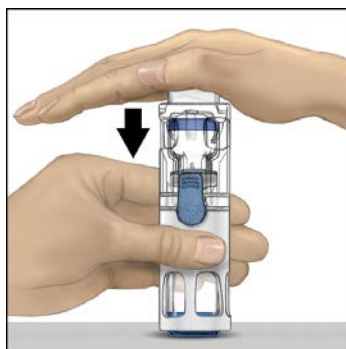
Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos lämpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
- 1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu lämpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
- 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
- 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä lämpipainopakkauksesta.
- 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
- 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
- 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

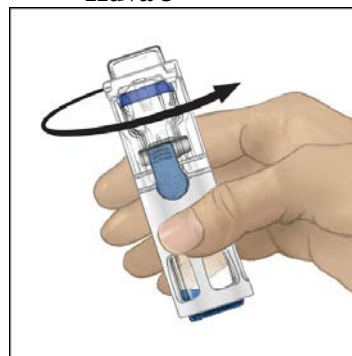
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 250 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 125 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

2 ml:aan laimennetun valmisteen käyttöä alle 2-vuotiailla lapsipotilailla ei ole dokumentoitu.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Koska 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyysreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, erityisesti lasten kohdalla.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyttymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä 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 inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Kun ADVATE on laimennettu 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmisteen antaminen väärin (valtimoon tai laskimon viereen) voi johtaa lieviin, lyhytkestoisiin antopaikan reaktioihin, kuten mustelmiin ja punoitukseen.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteen vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteen käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusiokohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine,

uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukitus ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
	Huonovointisuus	Tuntematon
Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyörtyys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoitun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoitui tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytketty perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmiste­en immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmiste­en kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatria potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukaillassa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmiste­en mediaanialistustus oli 97,0 alistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan

(20–40 IU/kg joka 48. ± 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteeseen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII ≤ 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII < 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyyseisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – <2 vuotta), lapsista (2–<5 vuotta), vanhemmista lapsista (5–<12 vuotta), nuorista (12–<18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteeseen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII < 1 %)					
Parametri (keskiarvo ± keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteeseen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, se on hyvin siedetty laskimoon antamisen jälkeen. Lievää ohimenevää punoitusta havaittiin antopaikassa valtimoon annon ja laskimon viereen annon jälkeen. Korreloivia haitallisia histopatologisia muutoksia ei kuitenkaan havaittu, mikä osoitti tämän löydöksen olevan ohimenevää laatua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutationi (pelkistetty).

Liuotin

injektioneesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylidikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

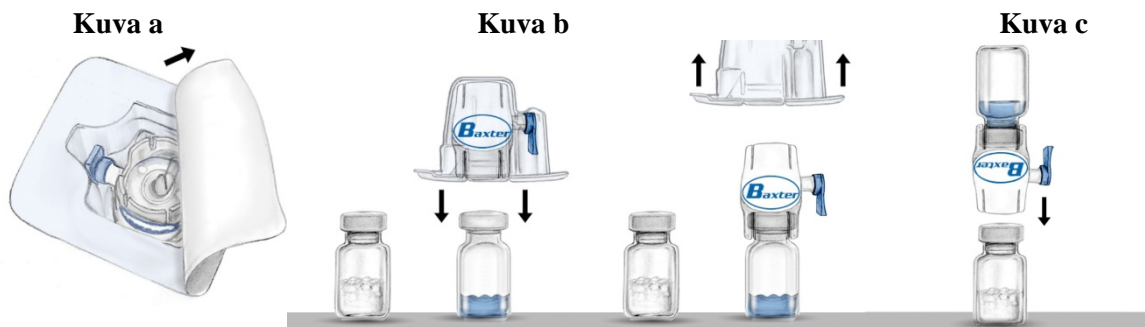
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

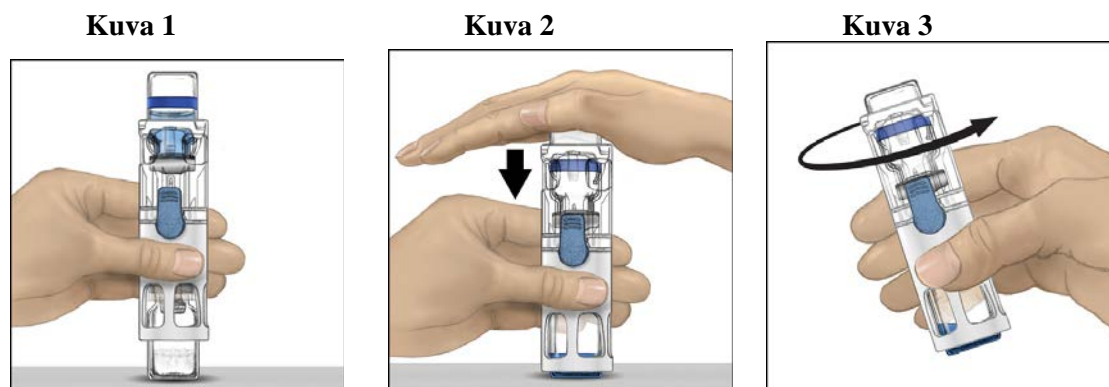
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuttaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmistelu liikenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojuus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.

3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 250 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan lasketut annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

2 ml:aan laimennetun valmisteen käyttöä alle 2-vuotiaille lapsipotilailla ei ole dokumentoitu.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatiyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Koska 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyysreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, erityisesti lasten kohdalla.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä 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 inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Kun ADVATE on laimennettu 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmisteen antaminen väärin (valtimeen tai laskimon viereen) voi johtaa lieviin, lyhytkestoisiin antopaikan reaktioihin, kuten mustelmiin ja punoitukseen.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteen vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteen käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusiokohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine,

uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiinin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukitus ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiitio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
	Huonovointisuus	Tuntematon
Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppejä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyörtyys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoitun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoitui tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytketty perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmiste­en immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmiste­en kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatria­sta potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukail­lussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmiste­en mediaanialistustus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijä VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan

(20–40 IU/kg joka 48. ± 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteeseen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII ≤ 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII < 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyyseisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – < 2 vuotta), lapsista (2–< 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5–< 12 vuotta), nuorista (12–< 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteeseen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII < 1 %)					
Parametri (keskiarvo ± keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteeseen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, se on hyvin siedetty laskimoon antamisen jälkeen. Lievää ohimenevää punoitusta havaittiin antopaikassa valtimoon annon ja laskimon viereen annon jälkeen. Korreloivia haitallisia histopatologisia muutoksia ei kuitenkaan havaittu, mikä osoitti tämän löydöksen olevan ohimenevää laatua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutationi (pelkistetty).

Liuotin

injektioneiteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylidikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

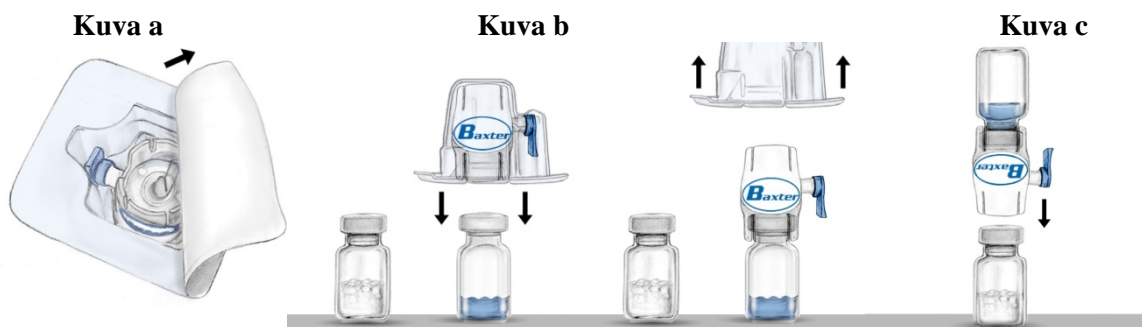
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

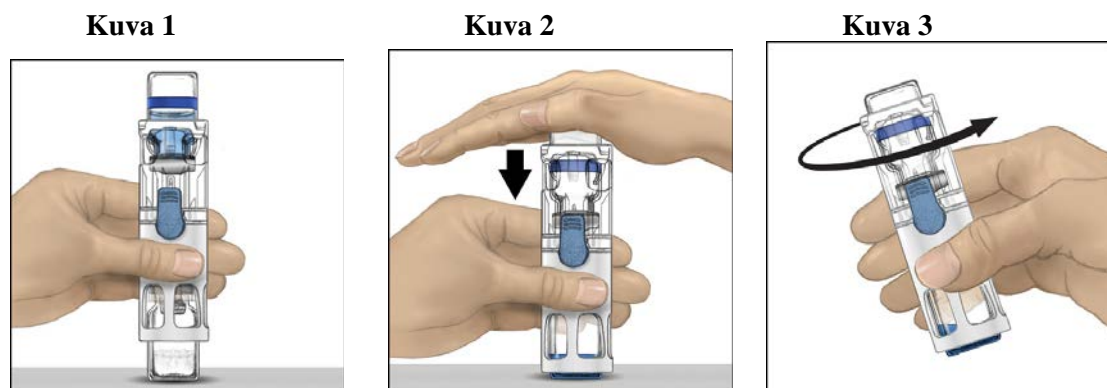
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
3. Irrota ruisku.

4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 1000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 500 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

2 ml:aan laimennetun valmisteen käyttöä alle 2-vuotiaille lapsipotilailla ei ole dokumentoitu.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatiyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenspaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Koska 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyysreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, erityisesti lasten kohdalla.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä 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 inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Kun ADVATE on laimennettu 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmisteen antaminen väärin (valtimoon tai laskimon viereen) voi johtaa lieviin, lyhytkestoisiin antopaikan reaktioihin, kuten mustelmiin ja punoitukseen.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteen vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteen käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusiokohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine,

uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiiniin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukitus ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiittio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
	Huonovointisuus	Tuntematon
Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppisiä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyörtyys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoitun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoitui tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytketty perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmiste­en immu­nogeneis­uutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmiste­en kliinisis­sä tutkimuksissa, joi­hin osallistui 233 pediatri­sta potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukail­lussa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmiste­en mediaanialististus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijä VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, $n = 23$) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan

(20–40 IU/kg joka 48. ± 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteeseen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII ≤ 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII < 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyyseisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – < 2 vuotta), lapsista (2–< 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5–< 12 vuotta), nuorista (12–< 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenveto ADVATE-valmisteeseen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII < 1 %)					
Parametri (keskiarvo ± keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteeseen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, se on hyvin siedetty laskimoon antamisen jälkeen. Lievää ohimenevää punoitusta havaittiin antopaikassa valtimoon annon ja laskimon viereen annon jälkeen. Korreloivia haitallisia histopatologisia muutoksia ei kuitenkaan havaittu, mikä osoitti tämän löydöksen olevan ohimenevää laatua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutationi (pelkistetty).

Liuotin

injektioneesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylidikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

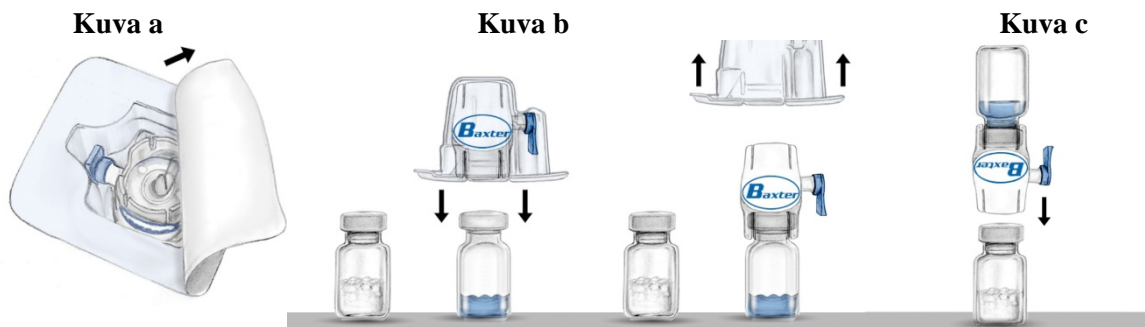
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

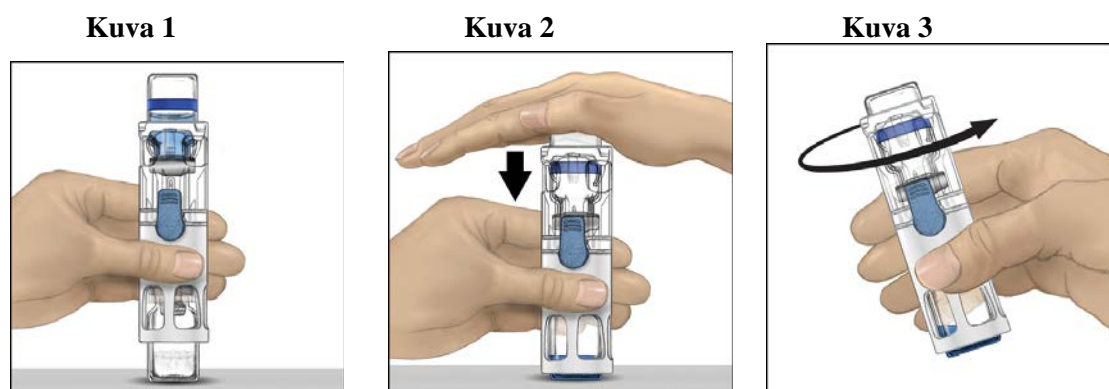
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuttaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmistelu liikenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen / BAXJECT III -järjestelmän sininen suojuus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.

3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiopullossa on nimellisesti 1500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua) oktokogi alfaa. ADVATE sisältää noin 750 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua), oktokogi alfaa liuottamisen jälkeen.

Pitoisuus (IU, kansainvälinen yksikkö) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. ADVATE-valmisteen ominainen aktiivisuus on noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia. Oktokogi alfa (ihmisen hyytymistekijä VIII [yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu]) on puhdistettu proteiini, jossa on 2332 aminohappoa. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan soluissa (CHO) siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan (ulkopuolista) ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Injektiopullossa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen hauras jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito ja ennaltaehkäisy (hemofilia A on synnynnäinen tekijä VIII puutos). ADVATE on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa niin, että elvytystukea on välittömästi saatavilla anafylaksiatapauksiin.

Annostus

Korvaushoidon kesto ja annos riippuvat siitä, kuinka vaikea tekijä VIII puutos on, verenvuodon määräästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Tekijä VIII -yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisenä yksikkönä (International Unit, IU), joka on WHO:n tekijä VIII -valmisteiden standardin mukainen. Tekijä VIII aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa ihmiseen normaaliin plasmaan) tai kansainvälisenä yksikkönä (suhteessa plasman tekijä VIII kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä VIII aktiivisuutta vastaa tekijä VIII määrää millilitrassa ihmisen normaalia plasmaa.

Hoito tarvittaessa

Tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että yksi IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden nostaa plasman tekijä VIII aktiivisuutta 2 IU/dl. Seuraava kaava auttaa tarvittavan annoksen laskemisessa:

$$\text{Tarvittava tekijä VIII määrä (IU)} = \text{painokilo (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5.$$

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko 1 on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin:

Taulukko 1 Ohjeelliset annokset verenvuototapauksissa ja leikkauksissa		
Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Hoidon aikana plasman tekijä VIII tason tarkoituksenmukainen määritys on suositeltavaa oikean annoksen ja antovälin löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten korvaushoitoa on tarkkaan seurattava plasman tekijä VIII aktiivisuuden määrityksin. Yksittäisten potilaiden tekijä VIII vaste voi vaihdella, saanto *in vivo* ja puoliintumisaika voivat vaihdella.

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä taval-
liset tekijä VIII -annokset ovat 20–40 IU painokiloa kohden 2–3 vuorokauden välein.

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrisille potilaille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuispotilaiden annostuksesta. Alle 6-vuotiaille potilaille suositeltu tekijä VIII:n ennaltaehkäisevä annos on 20–50 IU painokiloa kohden 3–4 kertaa viikossa.

2 ml:aan laimennetun valmisteen käyttöä alle 2-vuotiaille lapsipotilailla ei ole dokumentoitu.

Antotapa

ADVATE annetaan laskimoon. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei anna valmistetta, tarvitaan asianmukaista opastusta.

Antonopeus määrätään sellaiseksi, mikä tuntuu potilaasta mukavalta, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml/min.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas, väritön eikä siinä ole vieraita hiukkasia. Sen pH on 6,7–7,3.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai hiiren tai hamsterin proteiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Allergiatiyppisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteesa on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Jos potilas saa sokin, on noudatettava tavallisia sokin hoito-ohjeita.

Koska 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyysreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, erityisesti lasten kohdalla.

Inhibiittorit

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 ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä mukailtua määritystä. Niissä potilaissa, joilla kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita, tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa suositellaan ottamaan yhteys erikoistuneeseen hemofiliahoitoyksikköön. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu siitä, kuinka paljon potilas altistuu tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja riskiin vaikuttavat myös perimä ja ympäristötekijät. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

(Alhaisen titterin) inhibiittorien muodostumista on havaittu uudelleen 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 vaihtamisen jälkeen.

Hyytymistekijä VIII -valmisteella hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on yleensä 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 inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on suuri inhibiittoripitoisuus, tekijän VIII korvaushoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta tekijän VIII inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Kun ADVATE on laimennettu 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmisteen antaminen väärin (valtimeen tai laskimon viereen) voi johtaa lieviin, lyhytkestoisiin antopaikan reaktioihin, kuten mustelmiin ja punoitukseen.

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetripaikan tromboosin, mahdollisuus on otettava huomioon.

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Liuottamisen jälkeen tässä lääkevalmisteessa on 0,45 mmol (10 mg) natriumia/injektiopullo, mikä tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan muistiin, jotta potilaan ja lääkevalmiste-erän välille jää linkitys.

Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

ADVATE-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläimillä ei ole tutkittu tekijä VIII vaikutusta lisääntymiseen. Koska hemofilia A -sairautta esiintyy naisilla vain erittäin harvoin, kokemuksia ADVATE-valmisteen vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, kun valmisteen käyttö on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

ADVATE-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin osallistui 418 tutkimushenkilöä, joilla oli ainakin yksi ADVATE-käyttökerta ja jotka ilmoittivat yhteensä 93 haittavaikutuksesta. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat tekijä VIII:n neutraloivat vasta-aineet (inhibiittorit), päänsärky ja kuume.

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttelu ja pistely infuusiokohdassa, vilunväristykset, punoitus, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine,

uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, rinnan kiristys, pistely, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu harvoin ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokiksi).

Hiiren ja/tai hamsterin proteiiniin vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyysoireita saattaa ilmetä.

Hemofilia A -potilaille voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle VIII. Jos sellaisia inhibiittoreita esiintyy, tila näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena. Sellaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutuksien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa. Taulukko on MedDRA-elinjärjestelmälukituksen mukainen (elinjärjestelmälukitus ja nimitys).

Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiittio	Yleinen
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
Silmät	Silmätulehdus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytykset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen
	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Kalpeus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä, ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen
	Rintakipu	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsymys	Tuntematon
	Injektiokohdan reaktio	Tuntematon
	Huonovointisuus	Tuntematon
Tutkimukset	Monosyyttimäärä suurentunut	Melko harvinainen
	Vähentynyt hyytymistekijä VIII ^b	Melko harvinainen
	Vähentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
	Laboratorioarvojen poikkeavuus	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio	Melko harvinainen
	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
	Toimenpidetiedon reaktio	Melko harvinainen

- a) Laskettu niiden potilaiden kokonaismäärästä (418), jotka saivat ADVATE-valmistetta.
- b) Yhdellä potilaalla hyytymistekijä VIII tasot laskivat odottamattoman alhaisiksi, kun ADVATE-valmistetta annettiin jatkuvana infuusiona leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeiset päivät 10–14). Verenvuoto pystyttiin hallitsemaan koko tämän ajan, ja sekä plasman tekijä VIII määrä että puhdistuma palasivat sopivalle tasolle 15. päivänä leikkauksen jälkeen. Tekijä VIII inhibiittorit mitattiin sekä jatkuvan infuusion että tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja testitulokset olivat negatiivisia.
- c) Haittavaikutus selitetty jäljempänä.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Inhibiittorien kehittyminen

Aiemmin hoidetuilla potilailla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla on ilmoitettu inhibiittorien kehittymistä. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1 (Farmakologiset ominaisuudet) ja 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Valmistusprosessista jääneiden jäämien aiheuttamat haittavaikutukset

Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin kultahamsterin munasarjasolujen (CHO) proteiinin vasta-aineet, 3 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä titterin nouseva trendi, 4 potilaalla todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikaisia pitoisuuspiikkejä ja yhdellä potilaalla oli molempia, mutta ei kliinisiä oireita. Hoidetuista 229 potilaasta, joilta tutkittiin hiiren IgG:n vasta-aineet, 10 potilaalla todettiin tilastollisesti merkitsevä nouseva trendi, 2 koehenkilöllä todettiin jatkuvia kohonneita pitoisuuksia tai väliaikainen pitoisuuspiikki ja yhdellä potilaalla oli molempia. Neljällä näistä potilaista raportoitiin yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

Allergistyyppejä reaktioita ovat anafylaksi, jonka oireita ovat olleet pyörtyys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriiset potilaat

Lukuun ottamatta inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomille lapsipotilaille (PUP) ja katetriin liittyviä komplikaatioita, mitään ikäspesifisiä eroja haittavaikutuksissa ei huomattu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun hyytymistekijä VIII käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII. ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII / von Willebrand -tekijän kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII ja von Willebrandin tekijä). Näillä molekyyyleillä on erilaiset fysiologiset toiminnot. ADVATE sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi alfa). Se on glykoproteiini, joka on biologisesti samanarvoinen ihmisen plasman tekijä VIII glykoproteiinin kanssa.

Oktokogi alfa on 2332 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka molekyyli­massa on noin 280 kD. Kun oktokogi alfaa annetaan potilaalle, se sitoutuu endogeeniseen von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrassa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoitun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoitui tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi, joka puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniksi, ja hyytymä voi muodostua. Hemofilia A on sukupuoleen kytketty perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu alentuneesta tekijä VIII aktiivisuudesta ja joka johtaa veren runsaaseen vuotamiseen niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko itsestään tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman seurauksena. Korvaushoidolla tekijä VIII plasmatasot nousevat, ja näin tekijä VIII puute voidaan tilapäisesti korjata ja verenvuotoalttiutta hillitä.

Inhibiittorien kehittyminen

ADVATE-valmiste­en immunogeenisuutta arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla. ADVATE-valmiste­en kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 233 pediatria­sta potilasta (ikä 0–16 vuotta) ja aikuispotilasta (ikä yli 16 vuotta). Potilailla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja aikuispotilaat ja vanhemmat lapset olivat aiemmin saaneet tekijä VIII -konsentraatteja ≥ 150 päivää ja alle 6-vuotiaat lapset ≥ 50 päivää. Yhdelle potilaalle kehittyi alhaisen titterin inhibiittori (2,4 BU:ta mukaillassa Bethesda-määrityksessä) 26 ADVATE-hoitopäivän jälkeen. Kun potilas oli keskeyttänyt tutkimuksen, potilaan seurantainhibiittoritestit olivat negatiivisia. Kaikissa tutkimuksissa ADVATE-valmiste­en mediaanialistustus oli 97,0 altistuspäivää/tutkimushenkilö (vaihteluväli 1–709) aiemmin hoidettujen potilaiden osalta. Kaikkien tekijä VIII -inhibiittoreiden (alhainen tai korkea) kehittymisen esiintyvyys yhteensä oli 0,4 % (1/233).

Valmistuneessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 060103 16:lle 45:stä (35,6 %) aiemmin hoitamattomasta potilaasta, joilla oli vaikea hemofilia A (tekijä VIII <1 %) ja vähintään 25 tekijä VIII-hoitopäivää, kehittyi tekijä VIII inhibiittoreita: 7 tutkimushenkilölle (15,6 %) kehittyi korkean titterin inhibiittoreita ja 9 tutkimushenkilölle (20 %) kehittyi alhaisen titterin inhibiittoreita, joista yksi luokiteltiin ohimeneväksi inhibiittoriksi.

Tässä tutkimuksessa inhibiittorien kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä olivat muu kuin kaukaasialainen rotu, inhibiittoreiden kehittyminen perhehistoriassa ja intensiivinen hoito suurella annoksella ensimmäisten 20 hoitopäivän aikana. Nille 20 tutkimushenkilölle, joilla ei ollut mitään näistä riskitekijöistä, ei kehittynyt inhibiittoreita.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimus 060703) ja rekisteritietojen keräys on käynnissä.

Tutkimuksessa 060201 kahta pitkäkestoista profylaktista hoitomallia verrattiin toisiinsa 53 aiemmin hoidetulla potilaalla: yksilöllinen farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (20–80 IU:ta tekijää VIII/painokilo 72 ± 6 tunnin välein, n = 23) verrattuna tavalliseen profylaktiseen annostusohjelmaan

(20–40 IU/kg joka 48. ± 6 tunnin välein, n = 30). Farmakokineettisesti ohjattu annostusohjelma (tietyn kaavan mukaan) kohdistettiin tekijä VIII:n minimipitoisuuksien ylläpitämiseksi ≥1 %:ssa annosten välisenä 72 tunnin aikana. Tämän tutkimuksen tiedot osoittavat, että nämä kaksi profylaktista annosohjelmaa ovat samanveroisia verenvuotojen määrän vähentämisen osalta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADVATE-valmisteeseen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijän VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehdyt farmakokineettiset tutkimukset on tehty sellaisilla aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on vaikea tai kohtalaisen vaikea hemofilia A (tekijä VIII ≤ 2 %). Plasmanäytteet analysoitiin keskuslaboratoriossa käyttäen yksivaiheista hyytymiskoetta. Farmakokineettiset parametrit saatiin yhteensä 195 tutkimushenkilöltä, jotka sairastavat vaikeaa hemofilia A:ta (lähtötilanteen tekijä VIII < 1 %). Nämä tiedot sisällytettiin tutkimussuunnitelman mukaiseen farmakokinetiikka-analyyseisarjaan. Näiden analyysien luokat vauvoista (1 kuukausi – < 2 vuotta), lapsista (2–< 5 vuotta), vanhemmista lapsista (5–< 12 vuotta), nuorista (12–< 18 vuotta) ja aikuisista (18 vuotta ja sitä vanhemmat) olivat farmakokineettisten parametrien yhteenvedon perusteena. Tässä mainittu ikä oli ikä infuusion antohetkellä.

Taulukko 3 Yhteenvedo ADVATE-valmisteeseen farmakokineettisistä parametreista ikäryhmittäin vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden hoidossa (lähtötilanteessa tekijä VIII < 1 %)					
Parametri (keskiarvo ± keskihajonta)	Vauvat (n = 5)	Lapset (n = 30)	Vanhemmat lapset (n = 18)	Nuoret (n = 33)	Aikuiset (n = 109)
AUC yhteensä (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Säädetty inkrementaalinen palautuminen Cmax:ssa (IU/dl per IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Puoliintumisaika (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Plasman enimmäispitoisuus infuusion jälkeen (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Keskimääräinen vaikutusaika (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Puhdistuma (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Laskettuna (Cmax – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä Cmax on suurin infuusion jälkeinen tekijän VIII arvo.

ADVATE-valmisteeseen turvallisuus ja hemostaattinen teho pediatriassa populaatiossa on samanlainen kuin aikuisten. Muuttunut saanto ja terminaalipuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pikkulapsilla (alle 6 vuotiailla) arviolta 20 % pienempi kuin aikuisilla. Tämä voi johtua osittain siitä, että nuoremmilla potilailla tiedetään olevan enemmän plasmata painokiloa kohti.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole aiemmin hoitamattomista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty turvallisuudesta, äkillisestä toksisuudesta, toistuvien annosten toksisuudesta, paikallisesta toksisuudesta ja genotoksisuudesta, ei ole havaittu erityistä vaaraa ihmiselle.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, se on hyvin siedetty laskimoon antamisen jälkeen. Lievää ohimenevää punoitusta havaittiin antopaikassa valtimoon annon ja laskimon viereen annon jälkeen. Korreloivia haitallisia histopatologisia muutoksia ei kuitenkaan havaittu, mikä osoitti tämän löydöksen olevan ohimenevää laatua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

mannitoli
natriumkloridi
histidiini
trehaloosi
kalsiumkloridi
trometamoli
polysorbaatti 80
glutationi (pelkistetty).

Liuotin

injektioneesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on kuitenkin 3 tuntia alle 25 °C:ssa.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, milloin valmistetta on säilytetty huoneenlämmössä kuusi kuukautta. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ADVATE ja BAXJECT II -laite: säilytä valmistein injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: säilytä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Liuotetun valmistein säilytys ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä injektiokuiva-ainepullo että 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyylidikumisulkimilla. Valmistetta on saatavana seuraavanlaisina kokoonpanoina:

- ADVATE ja BAXJECT II -laite: pakkauksessa on injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotininjektiopullo sekä siirtolaite liuottamista varten (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III -järjestelmässä: pakkauksessa on käyttövalmis BAXJECT III -järjestelmä suljetussa läpipainopakauksessa (injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo on esikoottu liuotusjärjestelmän kanssa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste annetaan laskimoon sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu.

Liuotettu valmiste on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai värimuutosten varalta.

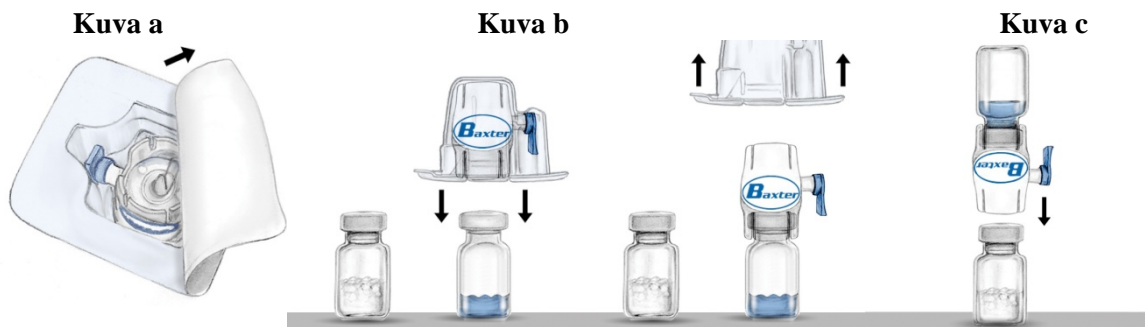
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

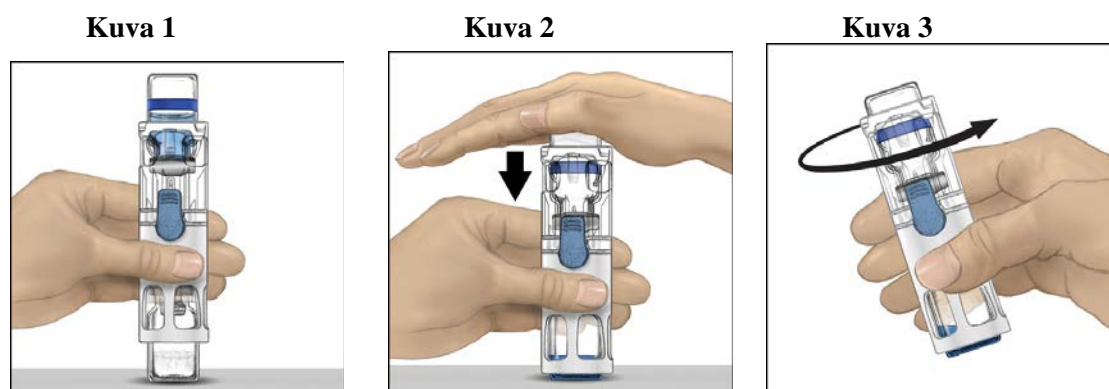
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 - Aseptista tekniikkaa noudatettava.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Liuttaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista liuoksen ja pakkauksen puolesta. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää.

1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen /BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen / BAXJECT III -järjestelmään.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.

3. Irrota ruisku.
4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Valmiste annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. Jos pulssi nousee huomattavasti, antonopeutta on hidastettava tai valmisteen antaminen on tilapäisesti keskeytettävä, jolloin oireet yleensä häviävät nopeasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite:

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Sveitsi

Baxalta Manufacturing SARL
Singapore Branch
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapore

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJET II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 250 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 50 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 250 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 250

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 250 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 50 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: Injektiopullo oktokogi alfa 250 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 250

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

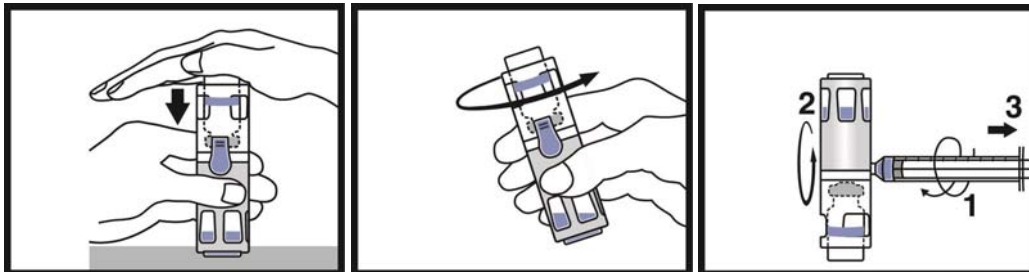
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 250

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 100 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 500 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 500

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 100 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 500 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 500

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

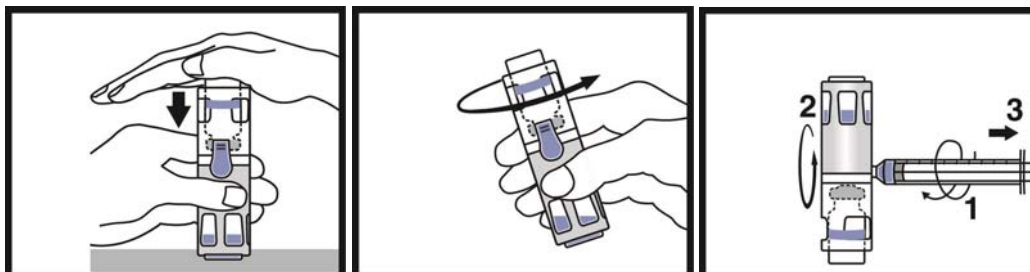
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen 200 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1000 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

LIUOTINPULLOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄ VESI (BAXJECT II -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen 200 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: Injektiopullo oktokogi alfa 1000 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annettava laskimoon.
Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/013

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1000

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

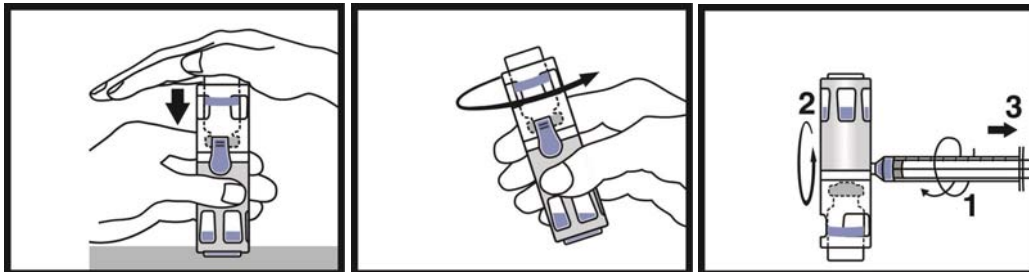
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

LIUOTINPULLOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄ VESI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 300 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1500 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1500

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1500 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 300 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1500 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/014

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1500

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

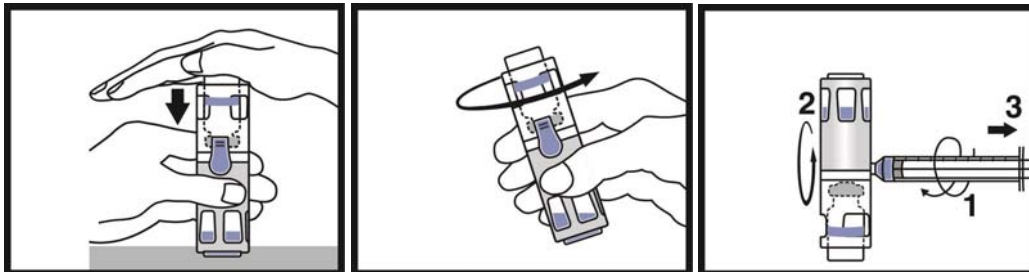
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 2000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 400 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 2000 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 2000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2000 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 2000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 400 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 2000 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/015

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 2000

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 2000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

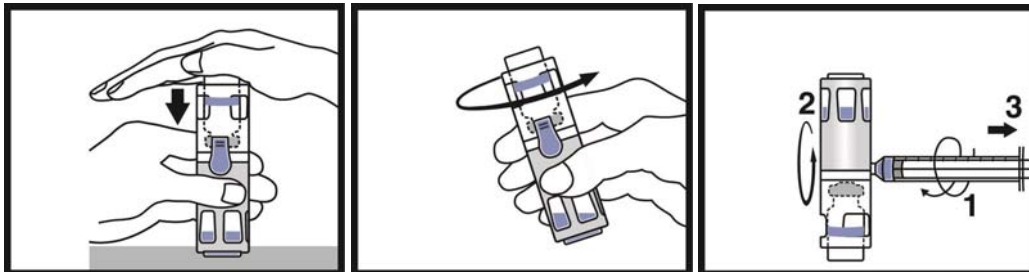
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III –JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 2000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 3000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 600 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 3000 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 3000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 3000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3000 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 3000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 600 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 3000 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/016

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 3000

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 5 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 3000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

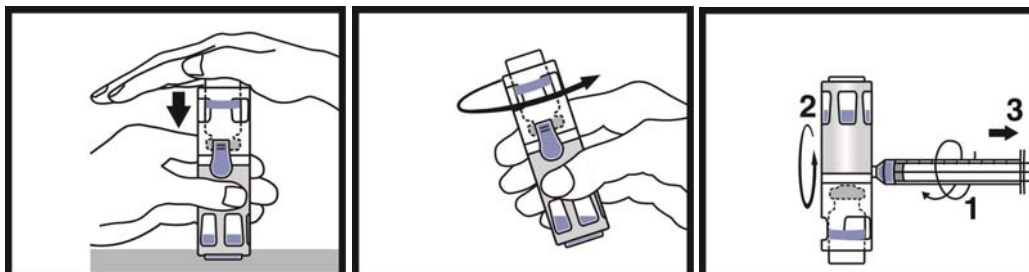
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 3000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 250 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 125 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 250 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 250

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 250 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 125 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 250 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/017

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 250

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 250

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

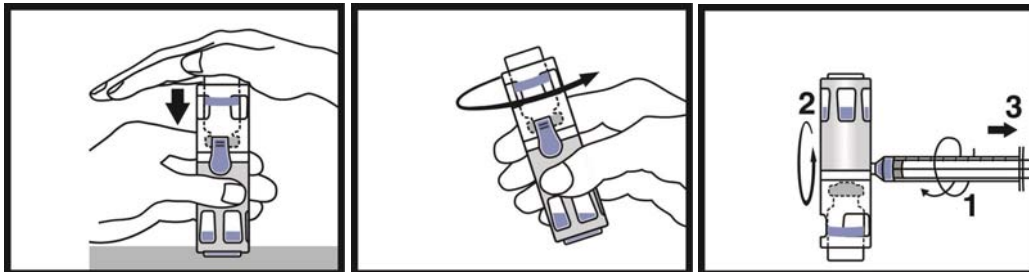
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 250

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 250 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 500 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 500

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 250 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 500 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/018

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 500

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

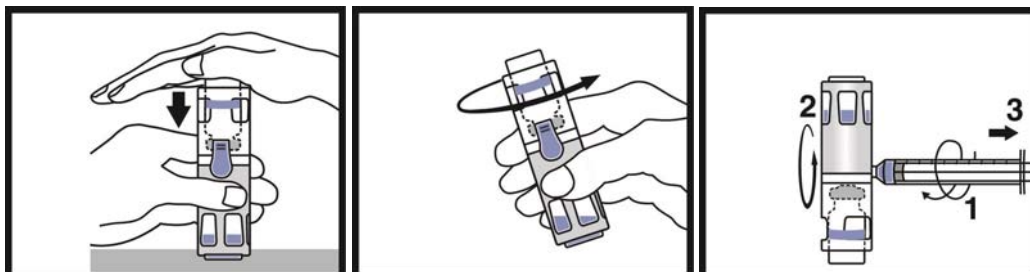
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 500 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1000 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1000

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1000 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 500 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1000 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/019

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1000

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

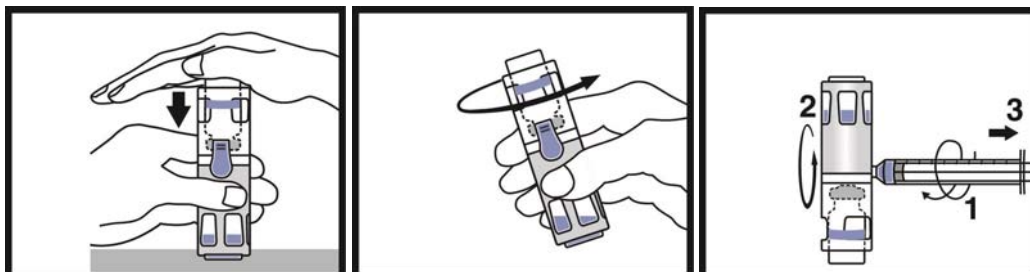
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT II -LAITE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 750 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1500 IU, injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml, BAXJECT II -siirtolaite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1500

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Oktokogi alfa
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kerta-antoon.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1500 IU oktokogi alfa

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT II -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo: 1500 IU oktokogi alfa, liuottamisen jälkeen noin 750 IU/ml.
Ominainen aktiivisuus: noin 4 000–10 000 IU/mg proteiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin injektionestettä, liuosta, varten

Sisältö: injektiopullo oktokogi alfa 1500 IU ja injektiopullo injektionesteisiin käytettävä vesi 2 ml esikoottuna BAXJECT III -järjestelmässä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon. Vain kerta-antoon. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jos säilytetään huoneenlämmössä, kuuden kuukauden säilyttäminen loppuu:
Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Kestoajan puitteissa valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxter AG
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/020

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADVATE 1500

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Oktokogi alfa

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Liuottamisen jälkeen annetaan laskimoon.
Käytettävä välittömästi tai 3 tunnin sisällä liuottamisesta.
Ei saa käyttää, jos pakkaus on auki tai vahingoittunut.
Injektiokuiva-ainepullo ja 2 ml:n liuotinpullo esikoottuna BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADVATE 1500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxter AG

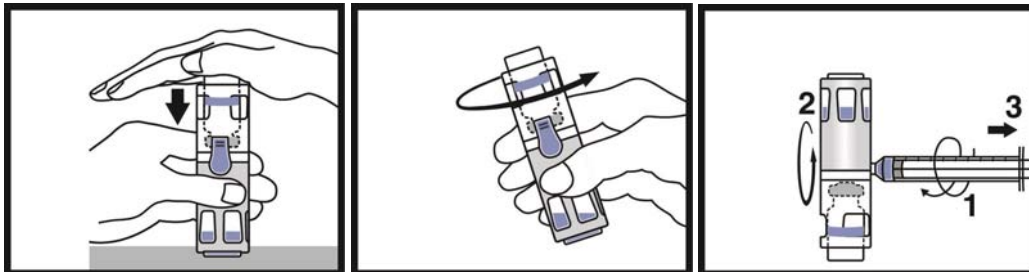
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI INJEKTIOKUIVA-AINE (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADVATE 1500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINPULLON MERKINNÄT (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADVATE 250 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 2000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 3000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta
3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään

ADVATE-valmisteen vaikuttava aine on oktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tekijä VIII on välttämätön veren hyytymiseen ja verenvuodon pysäyttämiseen. Hemofilia A –potilailla (synnynnäinen tekijän VIII puutos) tekijä VIII puuttuu tai se ei toimi oikein.

ADVATE -valmistetta käytetään hoitamaan ja estämään verenvuotoa kaikissa ikäryhmissä, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, joka aiheutuu tekijän VIII puutoksesta).

ADVATE valmistetaan siten, että missään vaiheessa valmistusprosessia ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta

Älä käytä ADVATE-valmistetta

- jos olet allerginen oktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille.

Epävarmoissa tapauksissa on kysyttävä lääkärin neuvoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen ADVATE-valmisteen käyttämistä. Kerro lääkärille, jos sinua on aikaisemmin hoidettu tekijä VIII –valmisteilla, erityisesti jos sinulle on kehittynyt inhibiittoreita, koska tällöin on suurempi riski, että niitä kehittyy uudelleen. Inhibiittorit ovat tekijä VIII vasta-aineita, jotka heikentävät ADVATE –valmisteen tehoa estää tai hallita verenvuotoja. Vasta-aineiden kehittyminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A –potilaiden hoidossa. Kerro lääkärille heti, jos verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE –valmisteella.

ADVATE-valmisteen käyttöön sisältyy pieni anafylaktisen reaktion vaara (vaikea, äkinäinen allerginen reaktio). Tällaisen reaktion ensimmäisiä oireita ovat mm. ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, kutina, huulien ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, hengenahdistus, yleinen pahanolon tunne ja huimaus. Oireet voivat olla anafylaktisen sokin ensimmäisiä merkkejä, ja niitä voivat lisäksi olla paha huimaus, tajuttomuus ja erittäin pahat hengitysvaikeudet.

Jos oireita ilmaantuu, lopetä heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita

Jos tekijä VIII määrä plasmassa ei nouse ADVATE –valmisteella toivotulle tasolle tai jos verenvuotoa ei saada kunnollisesti hallittua, potilaalla saattaa olla tekijä VIII inhibiittoreita. Lääkäri tarkastaa tämän. Suurempia ADVATE-määriä tai jopa muuta valmistetta saatetaan joutua käyttämään verenvuodon hallitsemiseksi. ADVATE-kokonaisannosta ei saa suurentaa verenvuotojen hallitsemiseksi ilman lääkärin lupaa.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia (iältään 0–18-vuotiaita).

Muut lääkevalmisteet ja ADVATE

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ADVATE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,45 mmol (10 mg) per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairaudesta, aloittaa hoidon ADVATE -valmisteella.

Lääkäri laskee ADVATE –valmisteen annoksen (kansainvälisinä yksikköinä IU) potilaan tilan, painon ja sen mukaan käytetäänkö valmistetta verenvuodon ennaltaehkäisyyn vai hoitoon. Antoväli määrätään ADVATE –valmisteen yksilöllisen tehon mukaan. Yleensä korvaushoito ADVATE –valmisteella kestää loppuelämän.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ennaltaehkäisy

Tavallinen annos oktokogi alfaa on 20 – 40 IU painokiloa kohden, ja se annetaan 2–3 vuorokauden välein. Joissain tapauksissa tiheämmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen erityisesti nuorille potilaille.

Verenvuodon hoito

Oktokogi alfan annos lasketaan potilaan painon ja halutun tekijä VIII lisäyksen mukaan. Tarvittava tekijä VIII määrä riippuu siitä, kuinka vaikea verenvuoto on ja sen sijainnista.

$$\text{Annos (IU)} = \text{paino (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5$$

Jos ADVATE-valmisteen teho tuntuu riittämättömältä, asiasta on ilmoitettava lääkärille. Lääkäri tekee tarvittavia laboratoriokokeita varmistaakseen, että potilaan tekijä VIII taso on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun potilaalle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille)

Verenvuodon hoidossa lasten annos ei poikkea aikuisten annoksesta. Alle 6-vuotiaiden lasten verenvuodon ehkäisyssä on suositeltavaa käyttää annosta 20–50 IU/painokilo 3–4 kertaa viikossa. ADVATE-valmisteen antaminen lapsille (laskimoon) ei eroa aikuisille antamisesta. Keskuslaskimokatetri voi olla tarpeen, jotta toistuva tekijä VIII -valmisteiden anto on mahdollista.

Kuinka ADVATE annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ADVATE-valmisteen yleensä laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi myös antaa ADVATE –valmisteen injektiona, mutta vain asianmukaisen koulutuksen jälkeen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen antamiseen löytyvät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän ADVATE-valmistettä kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistettä lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistettä

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Pistä seuraava annos suunnitellusti ja jatka valmisteen ottamista lääkärin ohjeiden mukaan.

Jos lopetat ADVATE-valmisteen käytön

Älä lopeta ADVATE-valmisteen käyttöä ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos **vaikeita, äkillisiä allergisia (anafylaktisia) reaktioita** ilmaantuu, **pistäminen on lopetettava heti. Lääkəriin on otettava heti yhteyttä**, jos potilas saa seuraavia aikaisia allergisen reaktion oireita:

- ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, yleistynyt kutina,
- huulten ja kielen turvotus
- hengitysvaikeuksia, vinkuva hengitys, hengenahdistus
- yleinen huono-olo

- huimaus ja pyörtyminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtyminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Yleiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Tekijän VIII estäjät, päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset häirtavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

huimaus, flunssa, pyörtyminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukamat iholla, epämukava tunne rinnassa, mustelma pistokohdassa, pistokohdan reaktio, kutina, lisääntynyt hikoilu, epätavallinen maku suussa, kuumat aallot, migreeni, muistihäiriöt, vilunväreet, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hengenahdistus, kurkun arkuus, imusuonitulehdus, ihon kalpeus, silmätulehdus, ihottumat, liika hikoilu, jalkaterien ja jalkojen turvotus, hematokriitin lasku, valkosolumäärän kasvu (monosyytit) ja ylävatsan ja rintakehän alaosan kivut.

Leikkauksiin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, vähentynyt punasolujen määrä veressä, raajojen ja nivelten turvotus, dreenauksen jälkeinen pitkittynyt verenvuoto, alentunut tekijä VIII pitoisuus ja leikkauksen jälkeinen hematooma.

Keskuslaskimokatetreihin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, systeeminen infektio ja paikallinen verihyytymä katetrin asetuspaikassa.

Häirtavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella)

mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksi) ja muut allergiset reaktiot (yliherkkyys), yleisoireet (väsymys, energian puute)

Lapsilla esiintyvät muut häirtavaikutukset

Lukuun ottamatta aiemmin hoitamattomilla lapsipotilailla esiintynyttä estäjien kehittymistä ja katetriin liittyviä komplikaatioita, ikäkohtaisia eroja häirtavaikutuksissa ei havaittu kliinisisissä tutkimuksissa.

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Kestoajan puitteissa injektiokuiva-ainepulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Tässä tapauksessa tämä lääke vanhenee tämän kuuden kuukauden jakson lopussa tai injektiopulloon painettuna viimeisenä käyttöpäivänä sen mukaan, kumpi näistä ensin tulee. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on ollut 6 kuukautta säilytyksessä huoneenlämmössä. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa, sen jälkeen kun se siirretty huoneenlämpöön.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Vain kerta-antoon. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti.

Käytä heti sen jälkeen, kun valmiste on täysin liennut.

Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADVATE sisältää

- Vaikuttava aine on oktokogi alfa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen hyytymistekijä VIII). Injektiokuiva-ainepullossa on nimellisesti 250, 500, 1000, 1500, 2000 tai 3000 IU oktokogi alfaa.
- Apuaineet ovat mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80 ja glutationi (pelkistetty).

Liuotinpullo: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 5 ml.

ADVATE-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ADVATE on valkoista tai luonnonvalkoista haurasta jauhetta. Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole hiukkasia. Pakkauksessa on myös laite liuottamista varten (BAXJECT II).

Myyntiluvan haltija:

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antavat paikalliset myyntiluvan edustajat, joiden yhteystiedot ovat alla:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.


Valmisteen liuotus ja anto-ohjeet

Liuoksen valmistamisessa ja antamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Käytä vain ADVATE-pakkauksen steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja liuottamisvälineistöä. ADVATE-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai liuottimiin.

On erittäin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun ADVATE-valmistetta annetaan.

Liuottaminen

- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen. Tästä muistuttaa seuraava merkki: .
 - Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.
 7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
 8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liuennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



Injektion antaminen

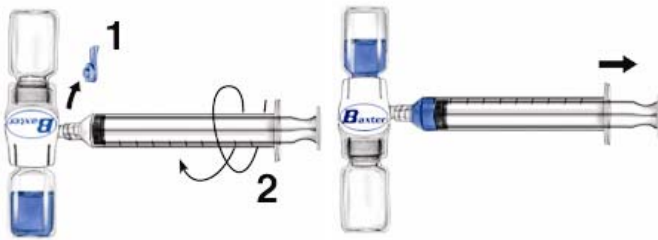
Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

Tärkeää huomata:

- Injektiota ei saa antaa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole antanut siihen asianmukaista koulutusta.
 - Ennen liuotetun valmisteen antoa on tarkastettava, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia (liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia).
Älä käytä liuotettua ADVATE -valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkas tai kuiva-aine ei ole kokonaan liennut.
1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen (kuva d).
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää (kuva e).
 3. Irrota ruisku.
 4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektoida valmiste laskimoon. Liuos annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. (Ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.)
 5. Hävitä käyttämätön liuos asianmukaisesti.

Kuva d

Kuva e



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Hoito tarvittaessa

Taulukossa luetelluissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin.

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADVATE 250 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 2000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 3000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta
3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään

ADVATE-valmisteen vaikuttava aine on oktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tekijä VIII on välttämätön veren hyytymiseen ja verenvuodon pysäyttämiseen. Hemofilia A –potilailla (synnynnäinen tekijän VIII puutos) tekijä VIII puuttuu tai se ei toimi oikein.

ADVATE -valmistetta käytetään hoitamaan ja estämään verenvuotoa kaikissa ikäryhmissä, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, joka aiheutuu tekijän VIII puutoksesta).

ADVATE valmistetaan siten, että missään vaiheessa valmistusprosessia ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta

Älä käytä ADVATE-valmistetta

- jos olet allerginen oktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille.

Epävarmoissa tapauksissa on kysyttävä lääkärin neuvoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen ADVATE-valmisteen käyttämistä. Kerro lääkärille, jos sinua on aikaisemmin hoidettu tekijä VIII –valmisteilla, erityisesti jos sinulle on kehittynyt inhibiittoreita, koska tällöin on suurempi riski, että niitä kehittyä uudelleen. Inhibiittorit ovat tekijä VIII vasta-aineita, jotka heikentävät ADVATE –valmisteen tehoa estää tai hallita verenvuotoja. Vasta-aineiden kehittyminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A –potilaiden hoidossa. Kerro lääkärille heti, jos verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE –valmisteella.

ADVATE-valmisteen käyttöön sisältyy pieni anafylaktisen reaktion vaara (vaikea, äkinäinen allerginen reaktio). Tällaisen reaktion ensimmäisiä oireita ovat mm. ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, kutina, huulien ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, hengenahdistus, yleinen pahanolon tunne ja huimaus. Oireet voivat olla anafylaktisen sokin ensimmäisiä merkkejä, ja niitä voivat lisäksi olla paha huimaus, tajuttomuus ja erittäin pahat hengitysvaikeudet.

Jos oireita ilmaantuu, lopetta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyä tekijä VIII inhibiittoreita

Jos tekijä VIII määrä plasmassa ei nouse ADVATE –valmisteella toivotulle tasolle tai jos verenvuotoa ei saada kunnollisesti hallittua, potilaalla saattaa olla tekijä VIII inhibiittoreita. Lääkäri tarkastaa tämän. Suurempia ADVATE-määriä tai jopa muuta valmistetta saatetaan joutua käyttämään verenvuodon hallitsemiseksi. ADVATE-kokonaisannosta ei saa suurentaa verenvuotojen hallitsemiseksi ilman lääkärin lupaa.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia (iältään 0–18-vuotiaita).

Muut lääkevalmisteet ja ADVATE

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ADVATE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,45 mmol (10 mg) per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairausten hoidosta, aloittaa hoidon ADVATE -valmisteella.

Lääkäri laskee ADVATE –valmisteen annoksen (kansainvälisinä yksikköinä IU) potilaan tilan, painon ja sen mukaan käytetäänkö valmistetta verenvuodon ennaltaehkäisyyn vai hoitoon. Antoväli määrätään ADVATE –valmisteen yksilöllisen tehon mukaan. Yleensä korvaushoito ADVATE –valmisteella kestää loppuelämän.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ennaltaehkäisy

Tavallinen annos oktokogi alfaa on 20 – 40 IU painokiloa kohden, ja se annetaan 2–3 vuorokauden välein. Joissain tapauksissa tiheämmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen erityisesti nuorille potilaille.

Verenvuodon hoito

Oktokogi alfan annos lasketaan potilaan painon ja halutun tekijä VIII lisäyksen mukaan. Tarvittava tekijä VIII määrä riippuu siitä, kuinka vaikea verenvuoto on ja sen sijainnista.

$$\text{Annos (IU)} = \text{paino (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5$$

Jos ADVATE-valmisteen teho tuntuu riittämättömältä, asiasta on ilmoitettava lääkärille. Lääkäri tekee tarvittavia laboratoriokokeita varmistaakseen, että potilaan tekijä VIII taso on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun potilaalle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille)

Verenvuodon hoidossa lasten annos ei poikkea aikuisten annoksesta. Alle 6-vuotiaiden lasten verenvuodon ehkäisyssä on suositeltavaa käyttää annosta 20–50 IU/painokilo 3–4 kertaa viikossa. ADVATE-valmisteen antaminen lapsille (laskimoon) ei eroa aikuisille antamisesta. Keskuslaskimokatetri voi olla tarpeen, jotta toistuva tekijä VIII -valmisteiden anto on mahdollista.

Kuinka ADVATE annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ADVATE-valmisteen yleensä laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi myös antaa ADVATE –valmisteen injektiona, mutta vain asianmukaisen koulutuksen jälkeen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen antamiseen löytyvät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän ADVATE-valmistettä kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistettä lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistettä

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Pistä seuraava annos suunnitellusti ja jatka valmisteen ottamista lääkärin ohjeiden mukaan.

Jos lopetat ADVATE-valmisteen käytön

Älä lopeta ADVATE-valmisteen käyttöä ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos **vaikeita, äkillisiä allergisia (anafylaktisia) reaktioita** ilmaantuu, **pistäminen on lopetettava heti. Lääkəriin on otettava heti yhteyttä**, jos potilas saa seuraavia aikaisia allergisen reaktion oireita:

- ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, yleistynyt kutina,
- huulten ja kielen turvotus
- hengitysvaikeuksia, vinkuva hengitys, hengenahdistus
- yleinen huono-olo

- huimaus ja pyöräminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtäminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Tekijän VIII estäjät, päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

huimaus, flunssa, pyörtäminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukamat iholla, epämukava tunne rinnassa, mustelma pistokohdassa, pistokohdan reaktio, kutina, lisääntynyt hikoilu, epätavallinen maku suussa, kuumat aallot, migreeni, muistihäiriöt, vilunväreet, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hengenahdistus, kurkun arkuus, imusuonitulehdus, ihon kalpeus, silmätulehdus, ihottumat, liika hikoilu, jalkaterien ja jalkojen turvotus, hematokriitin lasku, valkosolun määrän kasvu (monosyytit) ja ylävatsan ja rintakehän alaosan kivut.

Leikkauksiin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, vähentynyt punasolujen määrä veressä, raajojen ja nivelten turvotus, dreenauksen jälkeinen pitkittynyt verenvuoto, alentunut tekijä VIII pitoisuus ja leikkauksen jälkeinen hematooma.

Keskuslaskimokatetreihin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, systeeminen infektio ja paikallinen verihyytymä katetrin asetuspaikassa.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella)

mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksi) ja muut allergiset reaktiot (yliherkkyys), yleisoireet (väsymys, energian puute)

Lapsilla esiintyvät muut haittavaikutukset

Lukuun ottamatta aiemmin hoitamattomilla lapsipotilailla esiintynyttä estäjien kehittymistä ja katetriin liittyviä komplikaatioita, ikäkohtaisia eroja haittavaikutuksissa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Kestoajan puitteissa valmisteen sisältävää läpipainopakkausta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Tässä tapauksessa tämä lääke vanhenee tämän kuuden kuukauden jakson lopussa tai läpipainopakkaukseen painettuna viimeisenä käyttöpäivänä sen mukaan, kumpi näistä ensin tulee. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on ollut 6 kuukautta säilytyksessä huoneenlämmössä. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa, sen jälkeen kun se siirretty huoneenlämpöön.

Säilytä valmisteen sisältävä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Vain kerta-antoon. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti.

Käytä heti sen jälkeen, kun valmiste on täysin liennut.

Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADVATE sisältää

- Vaikuttava aine on oktokogi alfa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen hyytymistekijä VIII). Injektiokuiva-ainepullossa on nimellisesti 250, 500, 1000, 1500, 2000 tai 3000 IU oktokogi alfaa.
- Apuaineet ovat mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80 ja glutationi (pelkistetty).

Liuotinpullo: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 5 ml.

ADVATE-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ADVATE on valkoista tai luonnonvalkoista haurasta jauhetta. Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole hiukkasia.

Myyntiluvan haltija:

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antavat paikalliset myyntiluvan edustajat, joiden yhteystiedot ovat alla:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Κύπρος
Baxter (Hellas) E.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Sverige
Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

Latvija
SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

United Kingdom
Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Valmisteen liutus ja anto-ohjeet

ADVATE-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai liuottimiin.

On erittäin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun ADVATE-valmistetta annetaan.

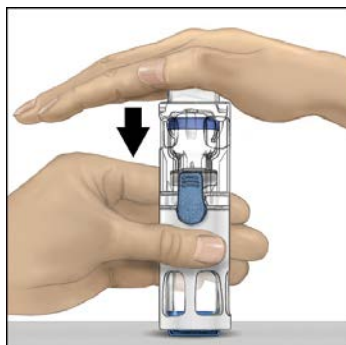
Liuottaminen

- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole kunnolla suljettu.
 - Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-kuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmistete liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

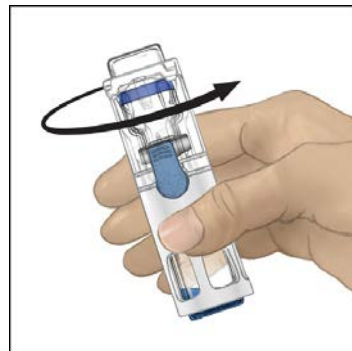
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Injektion antaminen

Antamisen aikana on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

Tärkeää huomata:

- Injektiota ei saa antaa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole antanut siihen asianmukaista koulutusta.
 - Ennen liuotetun valmisteen antoa on tarkastettava, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia (liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia).
Älä käytä liuotettua ADVATE -valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkas tai kuiva-aine ei ole kokonaan liennut.
1. Poista BAXJECT III -järjestelmän sininen suojustus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT III -järjestelmään.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylösalaisin). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
 3. Irrota ruisku.
 4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektio valmiste laskimoon. Liuos annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. (Ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.)
 5. Hävitä käyttämätön liuos asianmukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Hoito tarvittaessa

Taulukossa luetelluissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin.

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.

Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADVATE 250 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta
3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään

ADVATE-valmisteen vaikuttava aine on oktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tekijä VIII on välttämätön veren hyytymiseen ja verenvuodon pysäyttämiseen. Hemofilia A –potilailla (synnynnäinen tekijän VIII puutos) tekijä VIII puuttuu tai se ei toimi oikein.

ADVATE -valmistetta käytetään hoitamaan ja estämään verenvuotoa kaikissa ikäryhmissä, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, joka aiheutuu tekijän VIII puutoksesta).

ADVATE valmistetaan siten, että missään vaiheessa valmistusprosessia ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta

Älä käytä ADVATE-valmistetta

- jos olet allerginen oktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille.

Epävarmoissa tapauksissa on kysyttävä lääkärin neuvoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen ADVATE-valmisteen käyttämistä. Kerro lääkärille, jos sinua on aikaisemmin hoidettu tekijä VIII –valmisteilla, erityisesti jos sinulle on kehittynyt inhibiittoreita, koska tällöin on suurempi riski, että niitä kehittyä uudelleen. Inhibiittorit ovat tekijä VIII vasta-aineita,

jotka heikentävät ADVATE –valmisteen tehoa estää tai hallita verenvuotoja. Vasta-aineiden kehittyminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A –potilaiden hoidossa. Kerro lääkärille heti, jos verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE –valmisteella.

ADVATE-valmisteen käyttöön sisältyy pieni anafylaktisen reaktion vaara (vaikea, äkkinäinen allerginen reaktio). Tällaisen reaktion ensimmäisiä oireita ovat mm. ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, kutina, huulien ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, hengenahdistus, yleinen pahanolon tunne ja huimaus. Oireet voivat olla anafylaktisen sokin ensimmäisiä merkkejä, ja niitä voivat lisäksi olla paha huimaus, tajuttomuus ja erittäin pahat hengitysvaikeudet.

Jos oireita ilmaantuu, lopetta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita

Jos tekijä VIII määrä plasmassa ei nouse ADVATE –valmisteella toivotulle tasolle tai jos verenvuotoa ei saada kunnollisesti hallittua, potilaalla saattaa olla tekijä VIII inhibiittoreita. Lääkäri tarkastaa tämän. Suurempia ADVATE-määriä tai jopa muuta valmistetta saatetaan joutua käyttämään verenvuodon hallitsemiseksi. ADVATE-kokonaisannosta ei saa suurentaa verenvuotojen hallitsemiseksi ilman lääkärin lupaa.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia (iältään 0–18-vuotiaita).

Muut lääkevalmisteet ja ADVATE

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ADVATE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,45 mmol (10 mg) per injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Valmisteen antamista väärin (injektio valtimoon tai laskimon ulkopuolelle) on vältettävä, koska se voi aiheuttaa lieviä, lyhytkestoisia reaktioita antopaikassa, kuten mustelmia ja punoitusta.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairaudesta, aloittaa hoidon ADVATE -valmisteella.

Lääkäri laskee ADVATE –valmisteen annoksen (kansainvälisinä yksikköinä IU) potilaan tilan, painon ja sen mukaan käytetäänkö valmistetta verenvuodon ennaltaehkäisyyn vai hoitoon. Antoväli määrätään ADVATE –valmisteen yksilöllisen tehon mukaan. Yleensä korvaushoito ADVATE –valmisteella kestää loppuelämän.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ennaltaehkäisy

Tavallinen annos oktokogi alfaa on 20 – 40 IU painokiloa kohden, ja se annetaan 2–3 vuorokauden välein. Joissain tapauksissa tiheämmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen erityisesti nuorille potilaille.

Verenvuodon hoito

Oktokogi alfan annos lasketaan potilaan painon ja halutun tekijä VIII lisäyksen mukaan. Tarvittava tekijä VIII määrä riippuu siitä, kuinka vaikea verenvuoto on ja sen sijainnista.

$$\text{Annos (IU)} = \text{paino (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5$$

Jos ADVATE-valmisteen teho tuntuu riittämättömältä, asiasta on ilmoitettava lääkärille. Lääkäri tekee tarvittavia laboratoriotestejä varmistaakseen, että potilaan tekijä VIII taso on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun potilaalle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille)

Verenvuodon hoidossa lasten annos ei poikkea aikuisten annoksesta. Alle 6-vuotiaiden lasten verenvuodon ehkäisyssä on suositeltavaa käyttää annosta 20–50 IU/painokilo 3–4 kertaa viikossa. ADVATE-valmisteen antaminen lapsille (laskimoon) ei eroa aikuisille antamisesta. Keskuslaskimokatetri voi olla tarpeen, jotta toistuva tekijä VIII -valmisteiden anto on mahdollista. Valmiste on saatavilla 5 ml:n liuottimen ja 2 ml:n liuottimen kanssa. 2 ml:aan laimennetusta valmisteesta ei kuitenkaan ole dokumentaatiota alle kaksivuotiaista lapsista.

Koska 2 ml:lla laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, aikaa reagoida injektionaikaisiin yliherkkyysoireisiin on aiempaa vähemmän. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa 2 ml:lla laimennettua ADVATE-valmistettä injektiona, erityisesti lasten kohdalla.

Kuinka ADVATE annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ADVATE-valmisteen yleensä laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi myös antaa ADVATE –valmisteen injektiona, mutta vain asianmukaisen koulutuksen jälkeen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen antamiseen löytyvät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän ADVATE-valmistettä kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistettä lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistettä

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Pistä seuraava annos suunnitellusti ja jatka valmisteen ottamista lääkärin ohjeiden mukaan.

Jos lopetat ADVATE-valmisteen käytön

Älä lopeta ADVATE-valmisteen käyttöä ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos **vaikeita, äkillisiä allergisia** (anafylaktisia) **reaktioita** ilmaantuu, **pistäminen on lopetettava heti. Lääkäriin on otettava heti yhteyttä**, jos potilas saa seuraavia aikaisia allergisen reaktion oireita:

- ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, yleistynyt kutina,
- huulten ja kielen turvotus
- hengitysvaikeuksia, vinkuva hengitys, hengenahdistus
- yleinen huono-olo
- huimaus ja pyöräminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtyminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Tekijän VIII estäjät, päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

huimaus, flunssa, pyörtyminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukamat iholla, epämukava tunne rinnassa, mustelma pistokohdassa, pistokohdan reaktio, kutina, lisääntynyt hikoilu, epätavallinen maku suussa, kuumat aallot, migreeni, muistihäiriöt, vilunväreet, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hengenahdistus, kurkun arkuus, imusuonitulehdus, ihon kalpeus, silmätulehdus, ihottumat, liika hikoilu, jalkaterien ja jalkojen turvotus, hematokriitin lasku, valkosolumäärän kasvu (monosyytit) ja ylävatsan ja rintakehän alaosan kivut.

Leikkauksiin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, vähentynyt punasolujen määrä veressä, raajojen ja nivelten turvotus, dreenuksen jälkeinen pitkittynyt verenvuoto, alentunut tekijä VIII pitoisuus ja leikkauksen jälkeinen hematooma.

Keskuslaskimokatetreihin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, systeeminen infektio ja paikallinen verihyytymä katetrin asetuspaikassa.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella)

mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksi) ja muut allergiset reaktiot (yliherkkyys), yleisoireet (väsymys, energian puute)

Lapsilla esiintyvät muut haittavaikutukset

Lukuun ottamatta aiemmin hoitamattomilla lapsipotilailla esiintynyttä estäjien kehittymistä ja katetriin liittyviä komplikaatioita, ikäkohtaisia eroja haittavaikutuksissa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Kestoajan puitteissa injektiokuiva-ainepulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Tässä tapauksessa tämä lääke vanhenee tämän kuuden kuukauden jakson lopussa tai injektiopulloon painettuna viimeisenä käyttöpäivänä sen mukaan, kumpi näistä ensin tulee. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on ollut 6 kuukautta säilytyksessä huoneenlämmössä. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa, sen jälkeen kun se siirretty huoneenlämpöön.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Vain kerta-antoon. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti.

Käytä heti sen jälkeen, kun valmiste on täysin liennut.

Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADVATE sisältää

- Vaikuttava aine on oktokogi alfa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen hyytymistekijä VIII). Injektiokuiva-ainepullossa on nimellisesti 250, 500, 1000 tai 1500 IU oktokogi alfaa.
- Apuaineet ovat mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80 ja glutationi (pelkistetty).

Liuotinpullo: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 2 ml.

ADVATE-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ADVATE on valkoista tai luonnonvalkoista haurasta jauhetta.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole hiukkasia.

Pakkauksessa on myös laite liuottamista varten (BAXJECT II).

Myyntiluvan haltija:

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antavat paikalliset myyntiluvan edustajat, joiden yhteystiedot ovat alla:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.


Valmisteen liuotus ja anto-ohjeet

Liuoksen valmistamisessa ja antamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

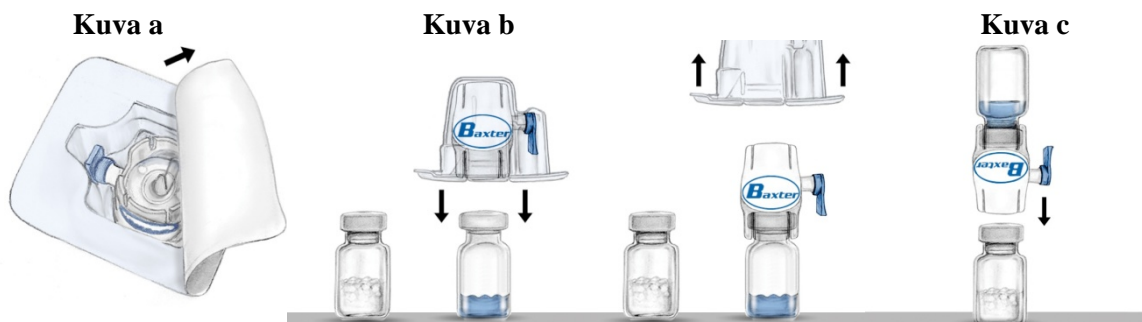
Käytä vain ADVATE-pakkauksen steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja liuottamisvälineistöä.
ADVATE-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai liuottimiin.

On erittäin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun ADVATE-valmistetta annetaan.

Liuottaminen

- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen. Tästä muistuttaa seuraava merkki: .
 - Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
 4. Puhdista tulpat alkoholia sisältävillä pyyhkeillä. Aseta pullot puhtaalle, tasaiselle alustalle.
 5. Avaa BAXJECT II –pakkaus vetämällä repäisykansi pois koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitetta pakkauksesta. Älä käytä, jos BAXJECT II –siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.
 6. Käännä pakkaus ylösalaisin ja lävistä liuotinpullon kumikorkki BAXJECT II –siirtolaitteen kirkkaalla päällä. Tartu BAXJECT II –pakkauksen kulmaan ja vedä pakkaus irti BAXJECT II –siirtolaitteesta (kuva b). Älä poista BAXJECT II –siirtolaitteen sinistä suojusta.

7. Liuottamiseen saa käyttää vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ja siirtolaitetta. Käännä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva BAXJECT II –siirtolaite ylösalaisin niin, että liuotinpullo on ylimpänä laitteen päällä. Lävistä injektiokuiva-ainepullon tulppa siirtolaitteen valkoisella päällä. Injektiokuiva-ainepullossa oleva tyhjiö imaisee liuottimen injektiokuiva-ainepulloon (kuva c).
8. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut. Tarkista, että injektiokuiva-aine on täysin liennut, sillä muuten kaikki liuotettu vaikuttava aine ei pääse siirtolaitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (yleensä alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.



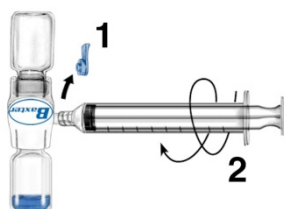
Injektion antaminen

Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

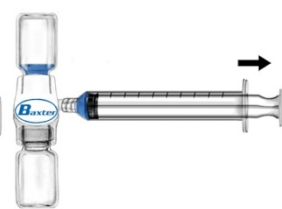
Tärkeää huomata:

- Injektiota ei saa antaa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole antanut siihen asianmukaista koulutusta.
 - Ennen liuotetun valmisteen antoa on tarkastettava, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia (liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia). Älä käytä liuotettua ADVATE -valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkas tai kuiva-aine ei ole kokonaan liennut.
1. Poista BAXJECT II -siirtolaitteen sininen suojuus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT II -siirtolaitteeseen (kuva d).
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää (kuva e).
 3. Irrota ruisku.
 4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektioi valmiste laskimoon. Liuos annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. (Ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.)
 5. Hävitä käyttämätön liuos asianmukaisesti.

Kuva d



Kuva e



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Hoito tarvittaessa

Taulukossa luetelluissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin.

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADVATE 250 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1000 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADVATE 1500 IU -injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Oktokogi alfa (ihmisen yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta
3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADVATE on ja mihin sitä käytetään

ADVATE-valmisteen vaikuttava aine on oktokogi alfa, ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tekijä VIII on välttämätön veren hyytymiseen ja verenvuodon pysäyttämiseen. Hemofilia A –potilailla (synnynnäinen tekijän VIII puutos) tekijä VIII puuttuu tai se ei toimi oikein.

ADVATE -valmistetta käytetään hoitamaan ja estämään verenvuotoa kaikissa ikäryhmissä, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, joka aiheutuu tekijän VIII puutoksesta).

ADVATE valmistetaan siten, että missään vaiheessa valmistusprosessia ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADVATE-valmistetta

Älä käytä ADVATE-valmistetta

- jos olet allerginen oktokogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille.

Epävarmoissa tapauksissa on kysyttävä lääkärin neuvoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen ADVATE-valmisteen käyttämistä. Kerro lääkärille, jos sinua on aikaisemmin hoidettu tekijä VIII –valmisteilla, erityisesti jos sinulle on kehittynyt inhibiittoreita, koska tällöin on suurempi riski, että niitä kehittyä uudelleen. Inhibiittorit ovat tekijä VIII vasta-aineita,

jotka heikentävät ADVATE –valmisteen tehoa estää tai hallita verenvuotoja. Vasta-aineiden kehittyminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A –potilaiden hoidossa. Kerro lääkärille heti, jos verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE –valmisteella.

ADVATE-valmisteen käyttöön sisältyy pieni anafylaktisen reaktion vaara (vaikea, äkkinäinen allerginen reaktio). Tällaisen reaktion ensimmäisiä oireita ovat mm. ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, kutina, huulien ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, hengenahdistus, yleinen pahanolon tunne ja huimaus. Oireet voivat olla anafylaktisen sokin ensimmäisiä merkkejä, ja niitä voivat lisäksi olla paha huimaus, tajuttomuus ja erittäin pahat hengitysvaikeudet.

Jos oireita ilmaantuu, lopetta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita

Jos tekijä VIII määrä plasmassa ei nouse ADVATE –valmisteella toivotulle tasolle tai jos verenvuotoa ei saada kunnollisesti hallittua, potilaalla saattaa olla tekijä VIII inhibiittoreita. Lääkäri tarkastaa tämän. Suurempia ADVATE-määriä tai jopa muuta valmistetta saatetaan joutua käyttämään verenvuodon hallitsemiseksi. ADVATE-kokonaisannosta ei saa suurentaa verenvuotojen hallitsemiseksi ilman lääkärin lupaa.

Lapset ja nuoret

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia (iältään 0–18-vuotiaita).

Muut lääkevalmisteet ja ADVATE

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADVATE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

ADVATE sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,45 mmol (10 mg) per injektio. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

ADVATE-valmisteen antaminen väärin

Valmisteen antamista väärin (injektio valtimeen tai laskimon ulkopuolelle) on vältettävä, koska se voi aiheuttaa lieviä, lyhytkestoisia reaktioita antopaikassa, kuten mustelmia ja punoitusta.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairaudesta, aloittaa hoidon ADVATE -valmisteella.

Lääkäri laskee ADVATE –valmisteen annoksen (kansainvälisinä yksikköinä IU) potilaan tilan, painon ja sen mukaan käytetäänkö valmistetta verenvuodon ennaltaehkäisyyn vai hoitoon. Antoväli määrätään ADVATE –valmisteen yksilöllisen tehon mukaan. Yleensä korvaushoito ADVATE –valmisteella kestää loppuelämän.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ennaltaehkäisy

Tavallinen annos oktokogi alfaa on 20 – 40 IU painokiloa kohden, ja se annetaan 2–3 vuorokauden välein. Joissain tapauksissa tiheämmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen erityisesti nuorille potilaille.

Verenvuodon hoito

Oktokogi alfan annos lasketaan potilaan painon ja halutun tekijä VIII lisäyksen mukaan. Tarvittava tekijä VIII määrä riippuu siitä, kuinka vaikea verenvuoto on ja sen sijainnista.

$$\text{Annos (IU)} = \text{paino (kg)} \times \text{haluttu tekijä VIII lisäys (\%)} \times 0,5$$

Jos ADVATE-valmisteen teho tuntuu riittämättömältä, asiasta on ilmoitettava lääkärille. Lääkäri tekee tarvittavia laboratoriotestejä varmistaakseen, että potilaan tekijä VIII taso on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun potilaalle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille)

Verenvuodon hoidossa lasten annos ei poikkea aikuisten annoksesta. Alle 6-vuotiaiden lasten verenvuodon ehkäisyssä on suositeltavaa käyttää annosta 20–50 IU/painokilo 3–4 kertaa viikossa. ADVATE-valmisteen antaminen lapsille (laskimoon) ei eroa aikuisille antamisesta. Keskuslaskimokatetri voi olla tarpeen, jotta toistuva tekijä VIII -valmisteiden anto on mahdollista. Valmiste on saatavilla 5 ml:n liuottimen ja 2 ml:n liuottimen kanssa. 2 ml:aan laimennetusta valmisteesta ei kuitenkaan ole dokumentaatiota alle kaksivuotiaista lapsista.

Koska 2 ml:lla laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, aikaa reagoida injektionaikaisiin yliherkkyysoireisiin on aiempaa vähemmän. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa 2 ml:lla laimennettua ADVATE-valmistettä injektiona, erityisesti lasten kohdalla.

Kuinka ADVATE annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ADVATE-valmisteen yleensä laskimoon. Potilas itse tai joku muu henkilö voi myös antaa ADVATE –valmisteen injektiona, mutta vain asianmukaisen koulutuksen jälkeen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen antamiseen löytyvät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän ADVATE-valmistettä kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistettä lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistettä enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistettä

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Pistä seuraava annos suunnitellusti ja jatka valmisteen ottamista lääkärin ohjeiden mukaan.

Jos lopetat ADVATE-valmisteen käytön

Älä lopeta ADVATE-valmisteen käyttöä ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos **vaikeita, äkillisiä allergisia** (anafylaktisia) **reaktioita** ilmaantuu, **pistäminen on lopetettava heti. Lääkəriin on otettava heti yhteyttä**, jos potilas saa seuraavia aikaisia allergisen reaktion oireita:

- ihottuma, nokkosihottuma, näppylät, yleistynyt kutina,
- huulten ja kielen turvotus
- hengitysvaikeuksia, vinkuva hengitys, hengenahdistus
- yleinen huono-olo
- huimaus ja pyöräminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyöräminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Tekijän VIII estäjät, päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

huimaus, flunssa, pyöräminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukamat iholla, epämukava tunne rinnassa, mustelma pistokohdassa, pistokohdan reaktio, kutina, lisääntynyt hikoilu, epätavallinen maku suussa, kuumat aallot, migreeni, muistihäiriöt, vilunväreet, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hengenahdistus, kurkun arkuus, imusuonitulehdus, ihon kalpeus, silmätulehdus, ihottumat, liika hikoilu, jalkaterien ja jalkojen turvotus, hematokriitin lasku, valkosolumäärän kasvu (monosyytit) ja ylävatsan ja rintakehän alaosan kivut.

Leikkauksiin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, vähentynyt punasolujen määrä veressä, raajojen ja nivelten turvotus, dreenuksen jälkeinen pitkittynyt verenvuoto, alentunut tekijä VIII pitoisuus ja leikkauksen jälkeinen hematooma.

Keskuslaskimokatetreihin liittyvät

katetriin liittyvät infektiot, systeeminen infektio ja paikallinen verihyytymä katetrin asetuspaikassa.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella)

mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksi) ja muut allergiset reaktiot (yliherkkyys), yleisoireet (väsymys, energian puute)

Lapsilla esiintyvät muut haittavaikutukset

Lukuun ottamatta aiemmin hoitamattomilla lapsipotilailla esiintynyttä estäjien kehittymistä ja katetriin liittyviä komplikaatioita, ikäkohtaisia eroja haittavaikutuksissa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkəriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADVATE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Kestoajan puitteissa valmisteen sisältävää läpipainopakkausta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) yhtäjaksoisesti enintään kuusi kuukautta. Tässä tapauksessa tämä lääke vanhenee tämän kuuden kuukauden jakson lopussa tai läpipainopakkaukseen painettuna viimeisenä käyttöpäivänä sen mukaan, kumpi näistä ensin tulee. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on ollut 6 kuukautta säilytyksessä huoneenlämmössä. Valmistetta ei enää saa säilyttää jääkaapissa, sen jälkeen kun se siirretty huoneenlämpöön.

Säilytä valmisteen sisältävä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Vain kerta-antoon. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisesti.

Käytä heti sen jälkeen, kun valmiste on täysin liennut.

Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADVATE sisältää

- Vaikuttava aine on oktokogi alfa (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen hyytymistekijä VIII). Injektiokuiva-ainepullossa on nimellisesti 250, 500, 1000 tai 1500 IU oktokogi alfaa.
- Apuaineet ovat mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80 ja glutationi (pelkistetty).

Liuotinpullo: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 2 ml.

ADVATE-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ADVATE on valkoista tai luonnonvalkoista haurasta jauhetta.

Liuottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole hiukkasia.

Myyntiluvan haltija:

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antavat paikalliset myyntiluvan edustajat, joiden yhteystiedot ovat alla:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Valmisteen liuotus ja anto-ohjeet

ADVATE-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai liuottimiin.

On erittäin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun ADVATE-valmistetta annetaan.

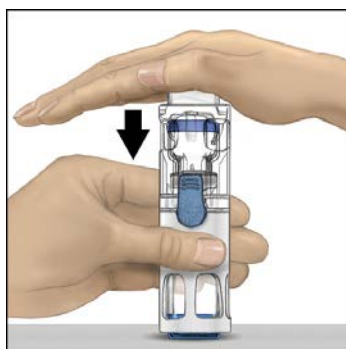
Liuottaminen

- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole kunnolla suljettu.
 - Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotinpullost esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmitä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADVATE-pakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta ADVATE tasaiselle pinnalle niin, että liuotinpullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotinpullossa on sininen raita. Älä poista sinistä suojusta, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele ADVATE-valmistetta toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotinpulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa ADVATE-injektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut. Varmista, että ADVATE-kuiva-aine on kokonaan liuennut. Muuten kaikki liuotettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Liuottamisen jälkeen liuos on myös kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

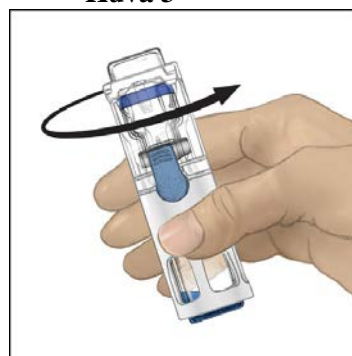
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Injektion antaminen

Antamisen aikana on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

Tärkeää huomata:

- Injektiota ei saa antaa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole antanut siihen asianmukaista koulutusta.
 - Ennen liuotetun valmisteen antoa on tarkastettava, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia (liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia).
Älä käytä liuotettua ADVATE -valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkas tai kuiva-aine ei ole kokonaan liennut.
1. Poista BAXJECT III -järjestelmän sininen suojus. Älä päästä ilmaa ruiskuun. Kiinnitä ruisku BAXJECT III -järjestelmään.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (injektiopullon, jossa liuotettu valmiste, oltava ylinnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
 3. Irrota ruisku.
 4. Kiinnitä perhosneula ruiskuun ja injektioi valmiste laskimoon. Liuos annetaan hitaasti sellaisella antonopeudella, mikä on potilaasta mukavaa, eikä antonopeus saa ylittää 10 ml minuutissa. Pulssi mitataan ennen ADVATE-valmisteen antoa sekä antamisen aikana. (Ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.)
 5. Hävitä käyttämätön liuos asianmukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Hoito tarvittaessa

Taulukossa luetelluissa verenvuototapauksissa tekijä VIII aktiivisuus ei saa pudota alle annetun plasman aktiivisuustason (prosenttia normaalista tasosta tai IU/dl) vastaavana aikana. Alla oleva taulukko on ohjeellinen verenvuototapauksiin ja leikkauksiin.

Annos ja antoväli on yksittäistapauksessa muutettava valmisteen kliinisen vasteen mukaisesti. Tietyissä tapauksissa (esim. alhaisen titterin inhibiittorin esiintyessä) saattavat kaavan mukaan laskettuja annoksia suuremmat annokset olla tarpeen.

Verenvuodon määrä/ kirurgisen toimenpiteen laatu	Tekijä VIII tarvittava määrä (% tai IU/dl)	Annosten väli (tunteja)/ hoidon kesto (vuorokausia)
Verenvuoto		
Alkava nivelensisäinen vuoto, lihas- tai suuverenvuoto.	20–40	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään vuorokauden ajan, kunnes kivulias verenvuoto on loppunut tai parantunut.
Suurehko nivelensisäinen vuoto, lihasverenvuoto tai verenpurkauma.	30–60	12–24 tunnin välein (8–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) vähintään 3–4 vuorokauden ajan, kunnes kipu on hävinnyt ja akuutisti hävinnyt liikuntakyky on palautunut.
Hengenvaaralliset verenvuodot.	60–100	8–24 tunnin välein (6–12 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes kriittinen tilanne on ohi.
Kirurgia		
<i>Pieni toimenpide</i> mukaan lukien hampaan poistaminen.	30–60	Joka 24. tunti (12–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla) ainakin vuorokauden ajan, kunnes potilas paranee.
<i>Suurehko leikkaus</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	8–24 tunnin välein (6–24 tunnin välein alle 6-vuotiailla potilailla), kunnes haavat ovat kunnolla parantuneet. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vielä vähintään 7 päivää, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy tasolla 30–60 % (IU/dl).