

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyyppejä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Yhteenvedo 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.

Yliherkkyyshäiriöitä 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.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten ADVATE. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa 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 inhibiatio	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^e	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtäminen	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 raportoitui yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

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

Pediatriset potilaat

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoiduksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrialla ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 tekijä VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijä 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-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 ± 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-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
glutationi (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 klorobutyyl- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 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.

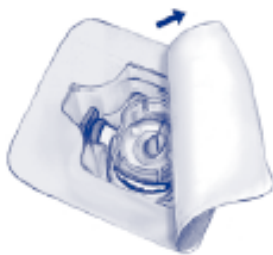
- Valmistein antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

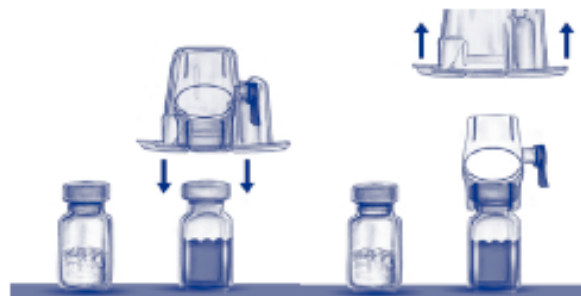
- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.

- 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c

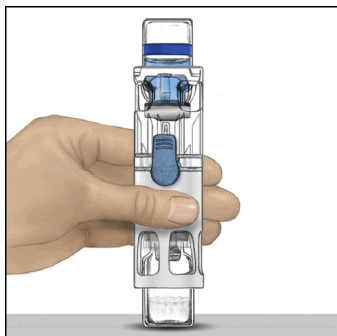


Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

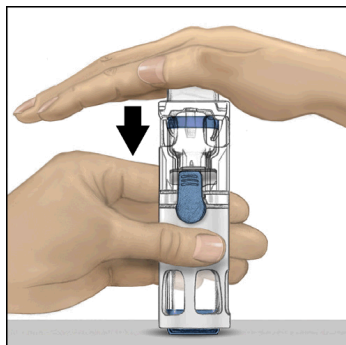
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (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.

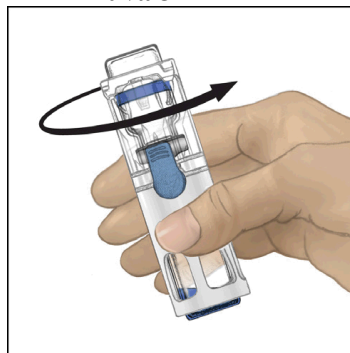
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



- Antaminen
- Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Yhteenvedo 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 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.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten ADVATE. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa 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 inhibiatio	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^e	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtäminen	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	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
	Toimenpidekohdan 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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöritys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoiduksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrialla ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 tekijä VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijä VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehty 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-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 ± 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-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
glutitioni (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 valmisteen 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 tyypin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyl- tai bromobutyylikumitulpilla. 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

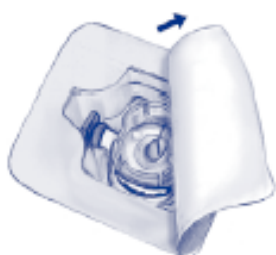
- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.

Älä käytä, jos BAXJECT II -siirtolaite, sen steriili suojajärjestelmä tai pakkaus on vahingoittunut tai viallinen.

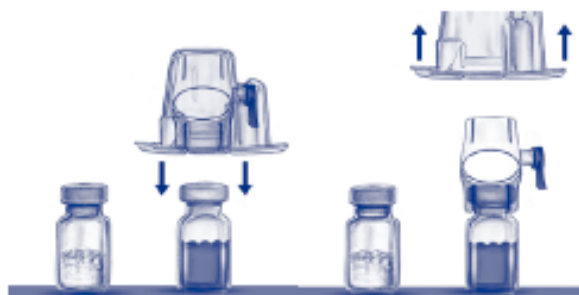
Aseptista tekniikkaa noudatettava.

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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c



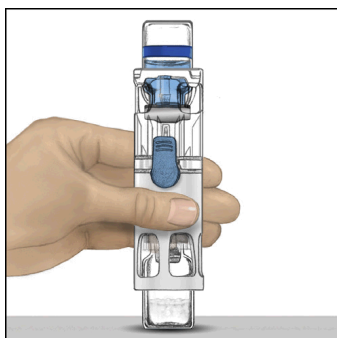
Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

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

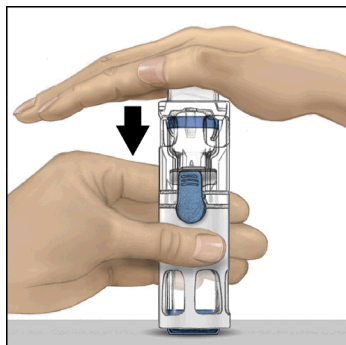
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (välille 15–25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä 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.

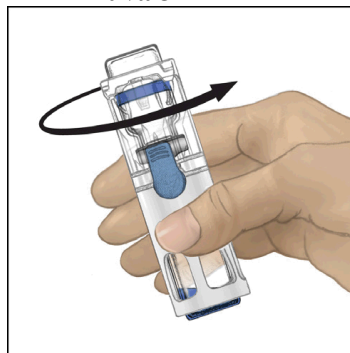
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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. MYYNTELUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Yhteenvedo 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 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.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutusten 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	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöräytykset, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 aktivoiduksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatriksella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehty 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-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 ± 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-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
glutationi (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 valmisteiden 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 klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 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.

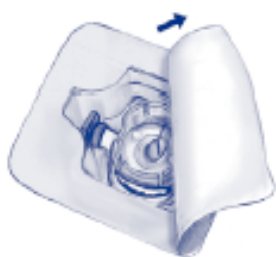
- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c

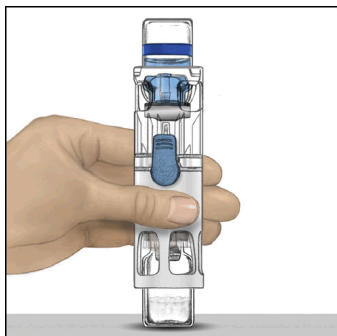


Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

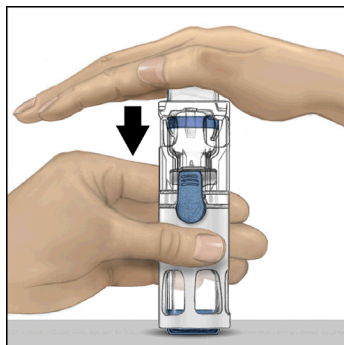
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (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.

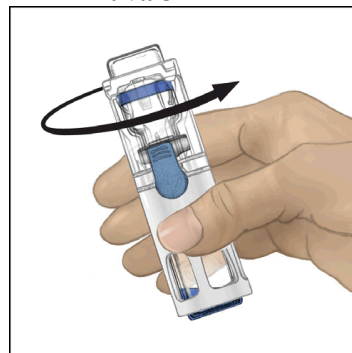
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Yhteenvedo 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 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.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutusten 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 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	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	Epämukava tunne rinnassa	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
	Epänormaali olo	Melko harvinainen
	Verisuonen pistokohdan hematooma	Melko harvinainen
	Väsytys	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
	Toimenpidekohdan 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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöritys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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. Aktivoidu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoiduksi tekijä X:ksi. Aktivoidu 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatriella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 tekijä VIII puutos) ja joilla on kehittynyt inhibiittoreita tekijälle VIII” sekä ”hemofilia A:ta (synnynnäistä tekijä VIII puutosta) sairastavien verenvuotopotilaiden hoito ja ennaltaehkäisy” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehty 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-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 ± 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-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.

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 valmisteen 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-aineinjektiopullo että 5 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulilla. 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 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.

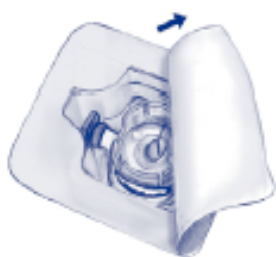
- Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

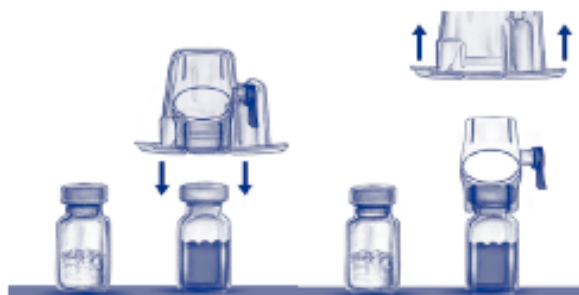
- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.

- 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 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c

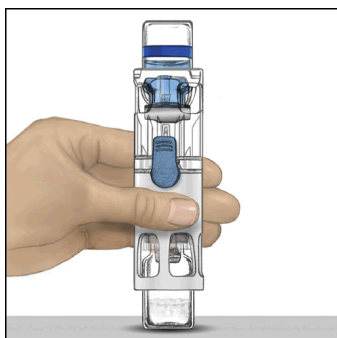


Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

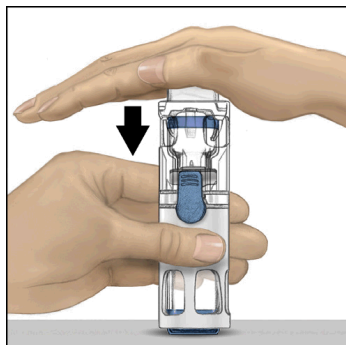
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (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.

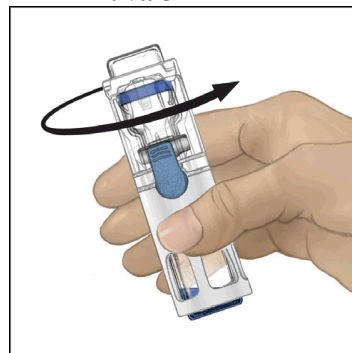
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Yhteenvedo 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 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.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutusten 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	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	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
	Toimenpidekohdan 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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 raportoitui yksittäisiä nokkosihottuma-, kutina- ja ihottumatapauksia sekä hiukan kohonneita eosinofiilimääriä, kun heidät altistettiin toistuvasti tutkimusvalmisteelle.

Yliherkkyys

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

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 aktivoiduksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatriksella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehty 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-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 ± 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-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-kliniisissä 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
glutationi (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 klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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.

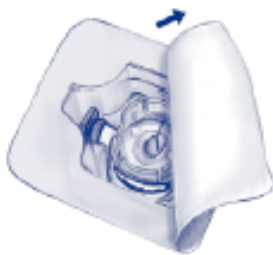
- Valmistein antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

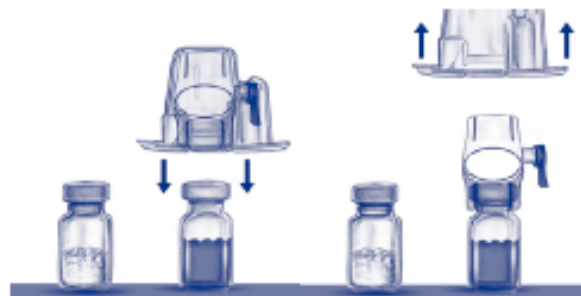
- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.

- 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c

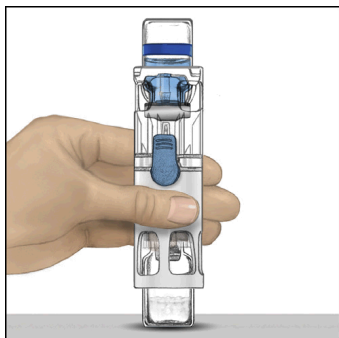


Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

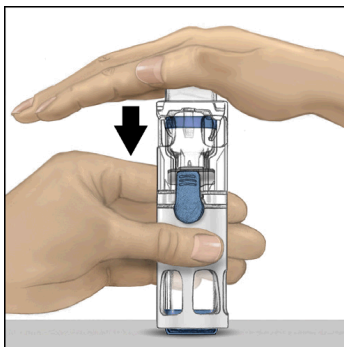
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (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.

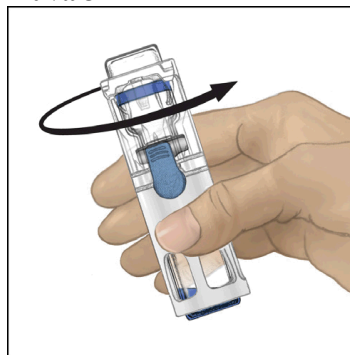
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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. MYYNTELUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/015

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyypisiä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käyttöön 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 (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittorien muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli

100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteiden vaihdon jälkeen.

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

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

Katetriin liittyvät hoidon komplikaatiot

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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-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.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutusten 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 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	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöräytykset, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 aktivoiduksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatriksella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kaikki ADVATE-valmisteella tehty 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-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 ± 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-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
glutationi (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 klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 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.

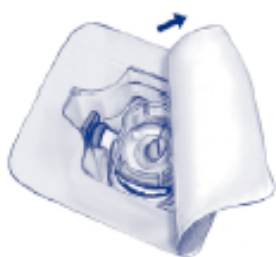
- Valmistein antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.
- Käytä kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta.
- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

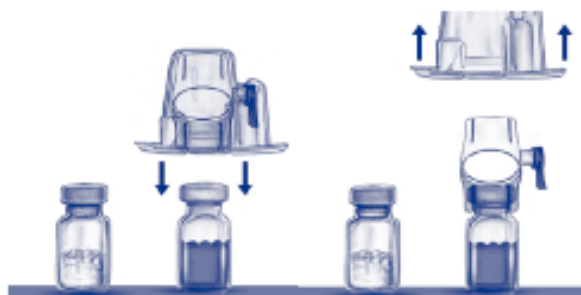
- Käytä liuottamisessa vain pakkauksessa mukana olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja siirtolaitetta liuottamista varten.

- 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c

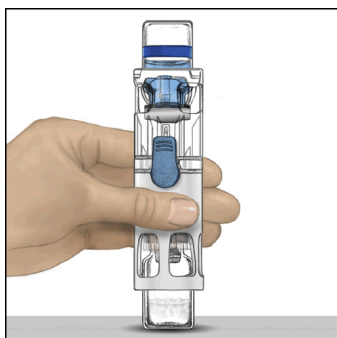


Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

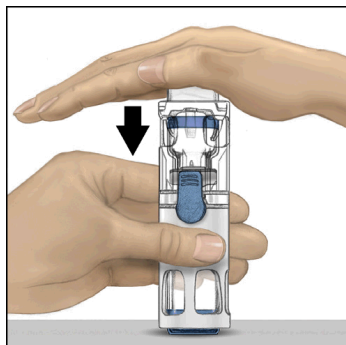
- Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kantta ei ole suljettu tiiviisti.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää injektiokuiva-aine- ja liuotinpullot esikoottuna liuottamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (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.

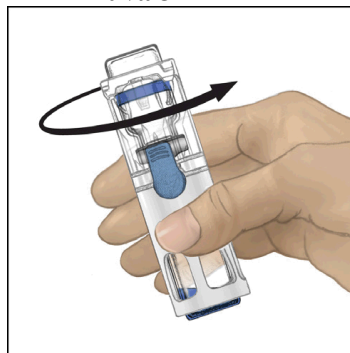
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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. MYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/016

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyys

Allergiatyyppejä yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä 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 verenväyhteisestä ja anafylaksiasta.

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

Koska 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin 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 injektionesteisiin 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 hyötymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle.

Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

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

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

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

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen 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-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

Yhteenveto 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.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa 2 on haittavaikutusten 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 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 inhibiittori	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtäminen	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
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
	Väsytys	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöräytykset, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatrisen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrisella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä 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 tehty 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 ± 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 C _{max} :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 (C_{max} – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä C_{max} 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.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin 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
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 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 läpipainopakkauksessa (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.

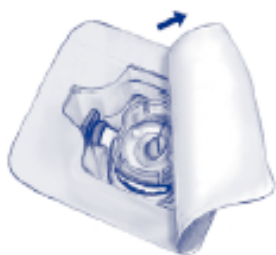
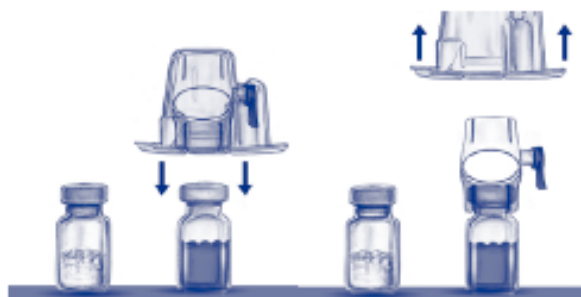
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

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.

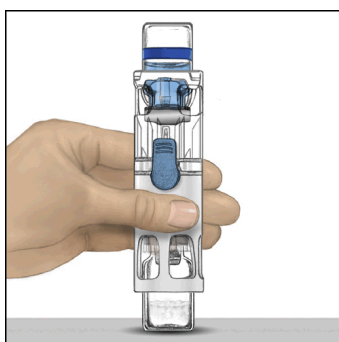
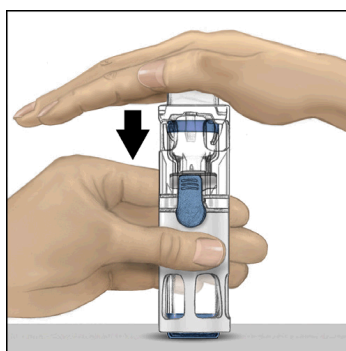
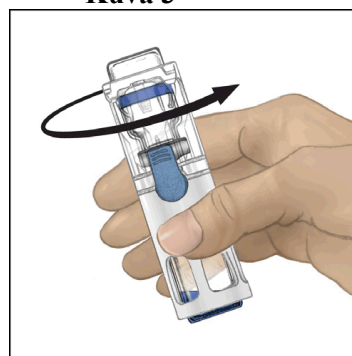
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- 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.

Kuva a**Kuva b****Kuva c**

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 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastavien potilaiden verenvuodon pitkäaikaisessa ennaltaehkäisyssä tavalliset 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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

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

Yliherkkyyks

Allergiatyyppejä yliherkkyyksreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyyksreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenvälinpaineesta ja anafylaksiasta.

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

Koska 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyyksreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin 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 hyötymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle.

Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

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

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

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

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen 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-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

Yhteenveto 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.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten ADVATE. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa 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 inhibiitio	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
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
	Väsytys	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöritys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatrisen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrisella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä 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 tehty 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 ± 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 C _{max} :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 (C_{max} – lähtötilanteen tekijä VIII) jaettuna annoksella IU/kg-yksikössä, missä C_{max} 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-kliniisissä 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 injektionesteisiin 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
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.

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 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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.

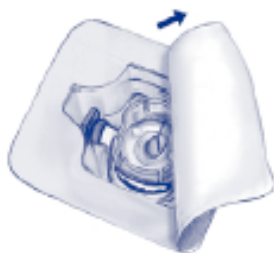
Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

- 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.

Kuva a



Kuva b



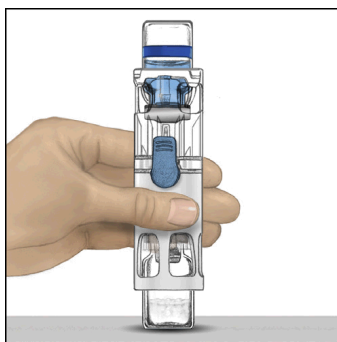
Kuva c



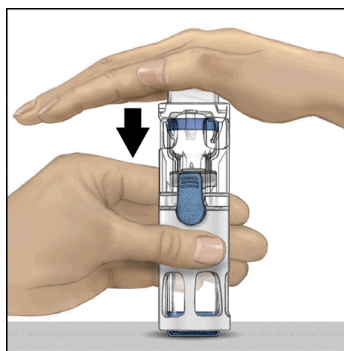
Liuottaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

- 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.

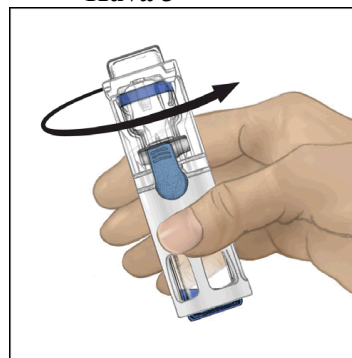
Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3



Antaminen

Noudata aseptista tekniikkaa.

Ennen antoa parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet pitää tarkistaa vieraiden hiukkasten varalta, milloin mahdollista 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 (injektiopulloon, 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta

medinfoEMA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Yliherkkyyys

Allergiatyyppejä yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyyssreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenvälinpaineesta ja anafylaksiasta.

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

Koska 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyyssreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin 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 aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle.

Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

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

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

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

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen 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-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

Yhteenveto 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.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten ADVATE. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa 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 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 inhibiittori	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtäminen	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöräytys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 verenkierrossa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoidun tekijä IX kofaktorina kiihdyttäen tekijä X muuttumista aktivoituksi 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatriksen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrialla ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 pediatriksen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä 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 tehty 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-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.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin 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
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 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 läpipainopakkauksessa (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.

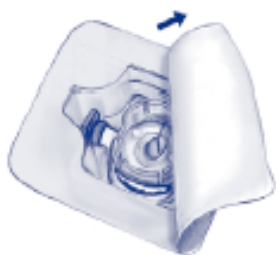
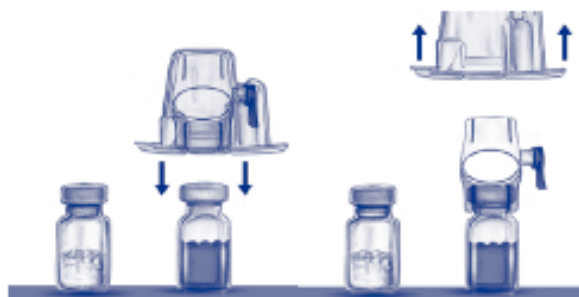
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

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.

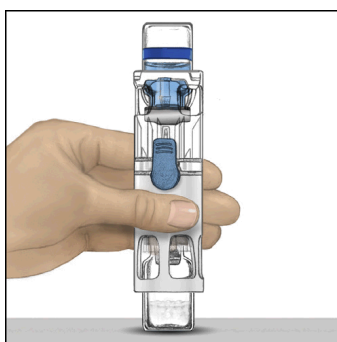
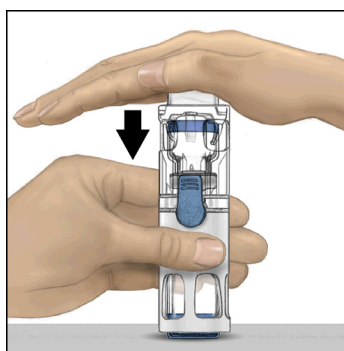
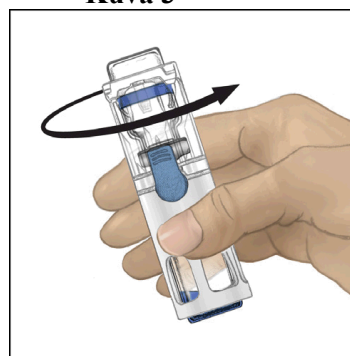
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- 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.

Kuva a**Kuva b****Kuva c**

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 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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 4 520-11 300 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia per injektiopullo.

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 lasketut annokset suuremmat annokset olla tarpeen.

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

Tarpeen mukaisen hoidon annostus pediatrialle 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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Yliherkkyyys

Allergiatyyppejä yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu ADVATE-valmisteen yhteydessä. Valmisteen käytössä on hiiren ja hamsterin proteiinien jäämiä. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö on lopetettava heti ja otettava yhteys lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyyssreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, kutinasta, rinnan kiristyksestä, hengityksen vinkumisesta, matalasta verenvälinpaineesta ja anafylaksiasta.

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

Koska 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, mahdollisten yliherkkyyssreaktioiden ilmetessä on vähemmän aikaa reagoida lopettamalla injektio. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa ADVATE-valmistetta injektiona laimennettuna 2 ml:lla steriilillä injektionesteisiin 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 aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittäystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle.

Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

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

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

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

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

Apuaineeseen liittyviä seikkoja

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun ADVATE-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen 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-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

Yhteenveto 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.

Yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktioita saattaa ilmetä.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten ADVATE. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa 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 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 inhibiittori	Melko harvinainen (PTP) ^d Hyvin yleinen (PUP) ^d
	Imusuonitulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	Yliherkkyys ^c	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Muistihäiriö	Melko harvinainen
	Pyörtäminen	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

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä kokeissa ja spontaaneissa raporteissa		
MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys^a
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	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.
- d) Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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 pyöritys, parestesia, ihottuma, punoitus, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja kutina.

Pediatriset 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 verenkierrossa. 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 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.

Tietoja inhibiittoripotilaiden immuunitoleranssin induktiosta (ITI) on kerätty. PUP-tutkimuksen 060103 alitutkimuksessa kirjattiin 11 aiemmin hoitamattoman potilaan ITI-hoidot. 30 ITI-hoidetun pediatrisen tutkimushenkilön potilastietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti (tutkimuksessa 060703). Ei-interventionaalisessa prospektiivisessä rekisterissä (PASS-INT-004) ITI dokumentoitiin 44 pediatrisella ja aikuisella tutkimushenkilöllä, joista 36 suoritti ITI-hoidon loppuun. Tiedot osoittavat, että immuunitoleranssi saatetaan saavuttaa.

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 pediatristen potilasryhmien hemofilia A:n (synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen) hoidossa käyttöaiheissa ”immuunitoleranssin induktio potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä 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 tehty 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.

Kaniineille tehty paikallistoleranssitutkimus osoitti, että kun ADVATE laimennetaan 2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin 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
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 2 ml liuotinta sisältävä injektiopullo ovat tyyppin I lasia ja molemmat on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpilla. 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 läpipainopakkauksessa (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.

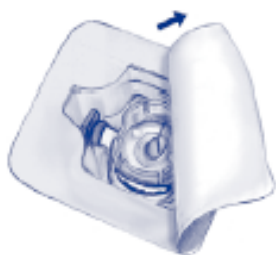
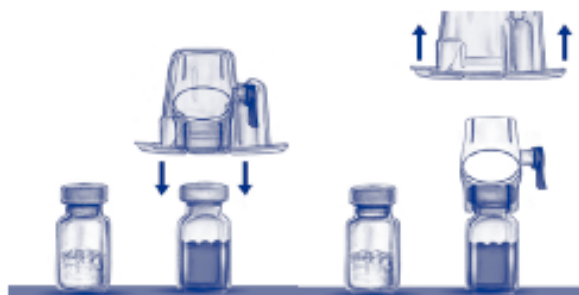
Liuottamisen jälkeen liuoksen tulee olla kirkas ja väritön, eikä siinä saa olla vieraita hiukkasia.

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.

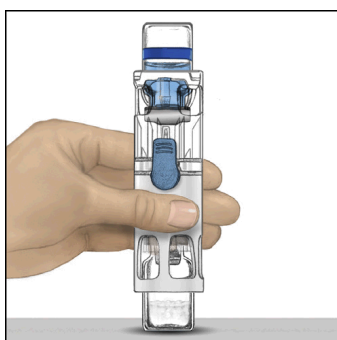
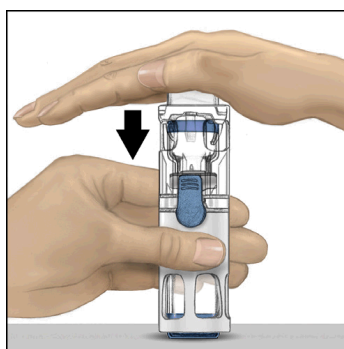
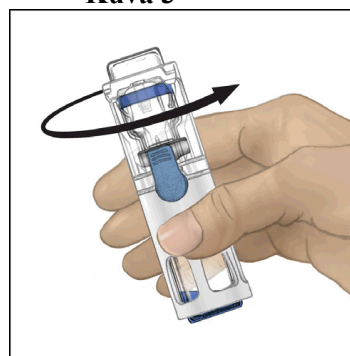
Liuottaminen BAXJECT II -laitteen avulla

- 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.

Kuva a**Kuva b****Kuva c**

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 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Itävalta
medinfoEMEA@takeda.com

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: 20.12.2013

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

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.
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

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 verkkoportaalissa.

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 sovittujen 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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

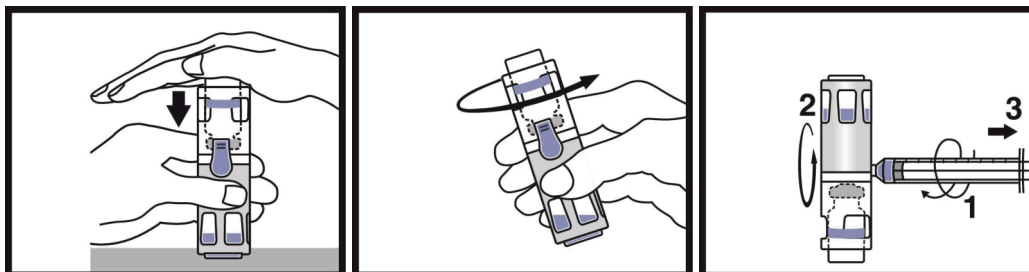
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

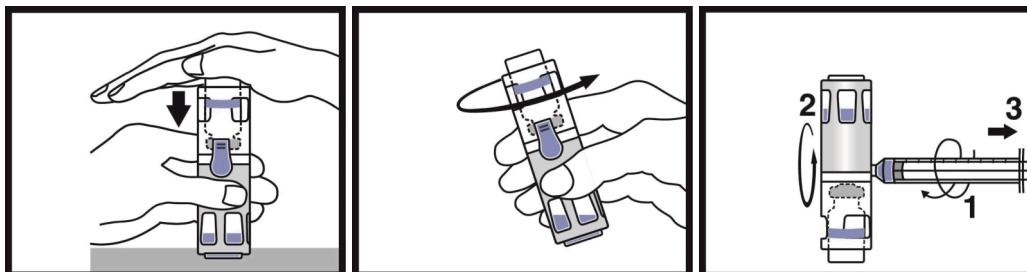
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

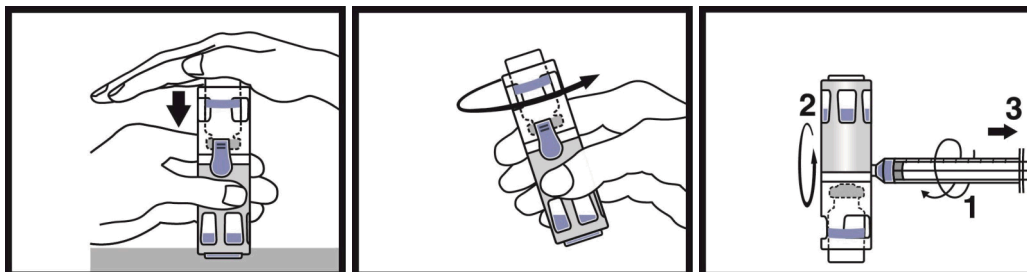
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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
--

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

**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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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 jäätä.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

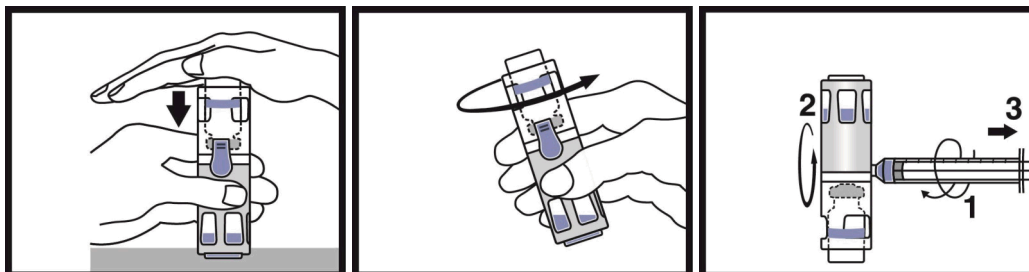
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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**

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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 okt-okogi 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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

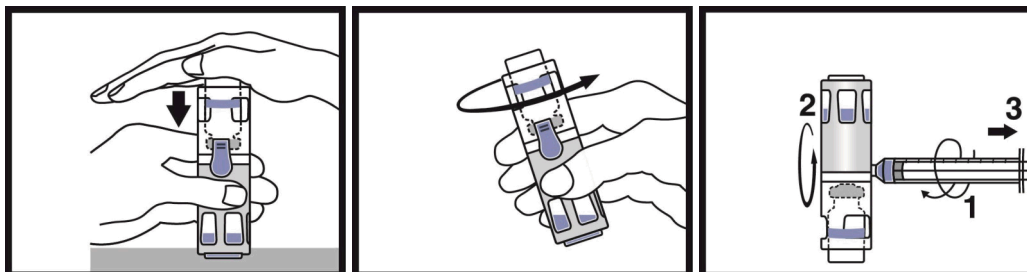
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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
--

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

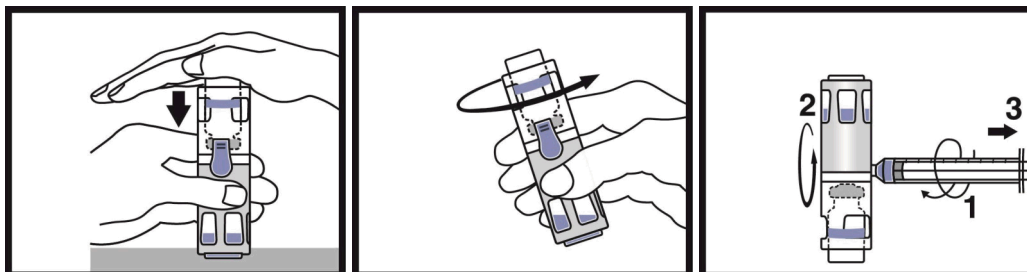
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

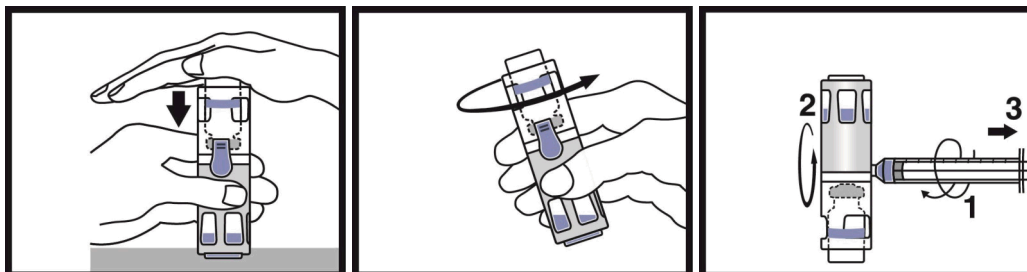
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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
--

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

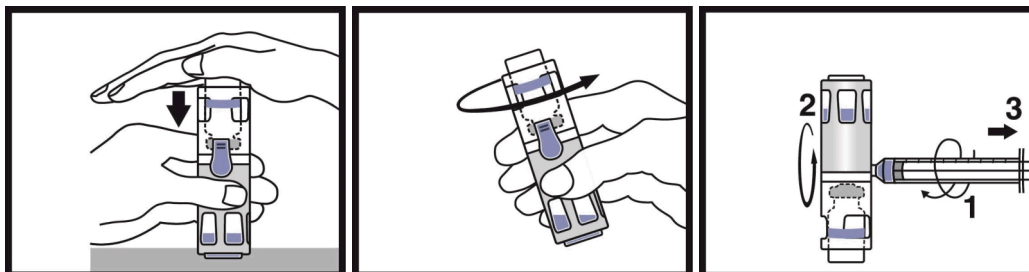
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

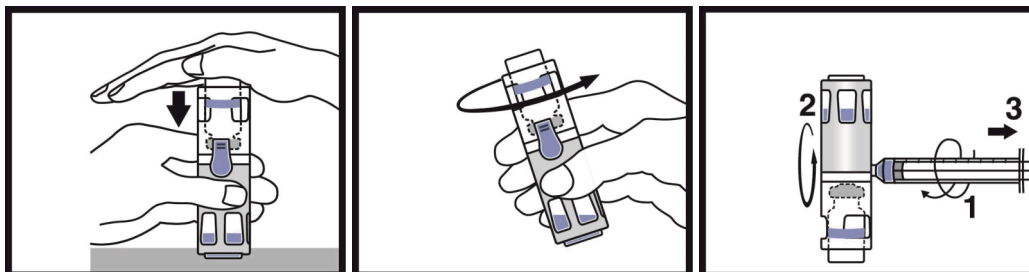
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumkloridi, histidiini, trehaloosi, kalsiumkloridi, trometamoli, polysorbaatti 80, glutationi (pelkistetty).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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 esikootuna 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 SÄILYTYSOLOSUHTET

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

Takeda Manufacturing Austria 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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Takeda Manufacturing Austria 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

Takeda Manufacturing Austria AG

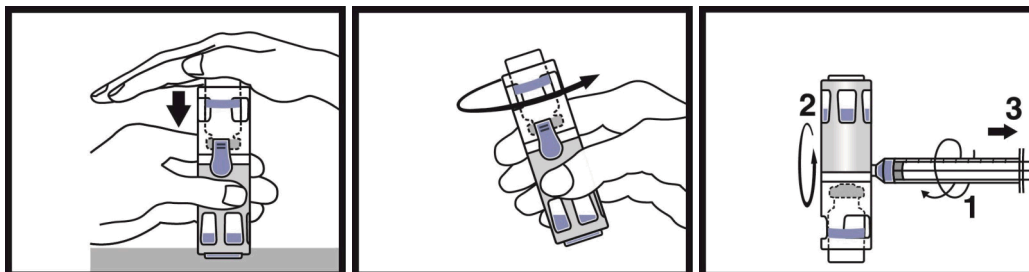
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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, 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

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII –lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE-valmisteella.

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 10 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 0,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairauden 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-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistetta lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistetta

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 pyöryminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtäminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII-lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (useammalle kuin yhdelle henkilölle 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (esiintyy alle yhdellä henkilöllä 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä sitkeää verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
Tekijä VIII -inhibiittorit (lapsilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
Tekijä VIII -inhibiittorit (potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää)), 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, 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:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta
Puh/Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

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

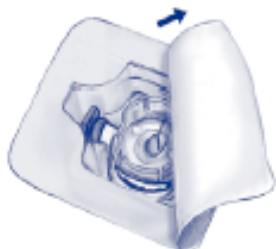
vahingoittunut tai viallinen. Tästä muistuttaa seuraava merkki: .

- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.

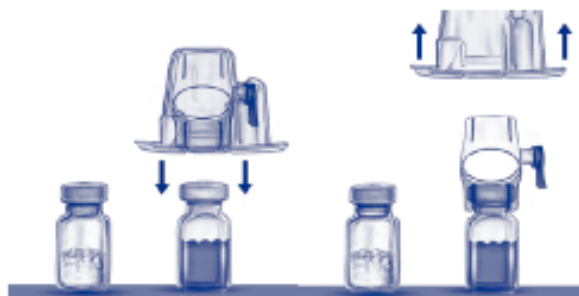
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
4. Puhdista 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 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c



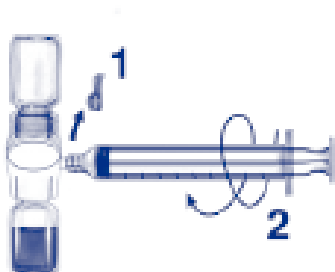
Injektion antaminen

Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

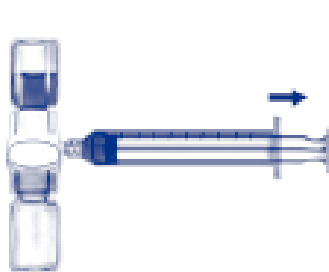
Tärkeää huomata:

- 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 liuennut.
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 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 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, 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, lopetä heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII -lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE-valmisteella.

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 10 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 0,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ADVATE-valmistetta käytetään

Lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -sairauden 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-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistetta lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistetta

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 pyöryminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtäminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII-lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (useammalle kuin yhdelle henkilölle 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (esiintyy alle yhdellä henkilöllä 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä sitkeää verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
Tekijä VIII -inhibiittorit (lapsilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
Tekijä VIII -inhibiittorit (potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää)), huimaus, flunssa, pyörtyminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukammat 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 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.

Liutettua 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).

Liutinpullo: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 5 ml.

ADVATE-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

ADVATE on valkoista tai luonnonvalkoista haurasta jauhetta.

Lirottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön, eikä siinä ole hiukkasia.

Myyntiluvan haltija:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta
Puh/Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

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

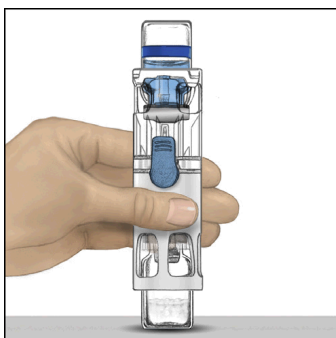
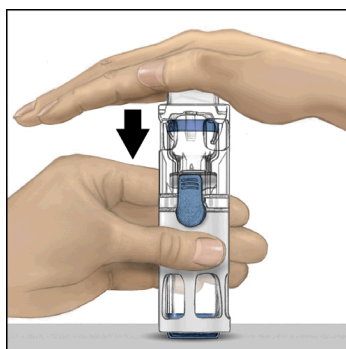
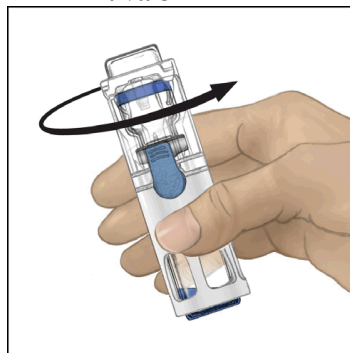
Valmisteen liuotus ja anto-ohjeet

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 liuotinpullot esikootuna 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. 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 ylönnä). Vedä liuotettu valmiste ruiskuun vetämällä hitaasti ruiskun mäntää.
 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.

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 (syynnäinäinen 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, 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, lopeta heti injektio ja ota yhteys lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengenahdistus ja pyörtymisen tunne, vaativat nopeaa ensiapua.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII inhibiittoreita

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII -lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE-valmisteella.

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 10 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 0,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

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 -sairauden 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 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.

Koska 2 ml:lla laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, aikaa reagoida injektionaikaisiin yliherkkyyssreaktioihin on aiempaa vähemmän. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa 2 ml:lla laimennettua ADVATE-valmistetta 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-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE-valmistetta lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistetta

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 pyöryminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtäminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII-lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (useammalle kuin yhdelle henkilölle 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko

harvinainen (esiintyy alle yhdellä henkilöllä 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä sitkeää verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
Tekijä VIII -inhibiittorit (lapsilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
Tekijä VIII -inhibiittorit (potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää)), huimaus, flunssa, pyörtyminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukamat iholla, epämiellyttävä 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:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Itävalta
Puh/Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

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

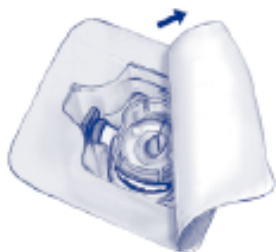
vahingoittunut tai viallinen. Tästä muistuttaa seuraava merkki: .

- Älä säilytä liuotettua valmistetta jääkaapissa.

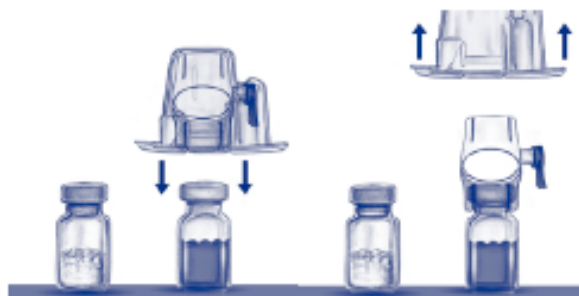
1. Jos valmiste on yhä jääkaapissa, ota molemmat injektiopullot, ADVATE-injektiokuiva-aine ja liuotin, jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Poista injektiokuiva-aine- ja liuotinpullon suojahatut.
4. Puhdista 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.

Kuva a



Kuva b



Kuva c



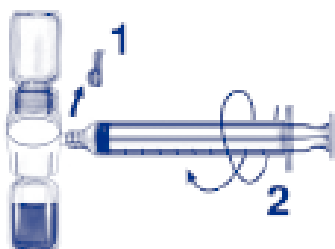
Injektion antaminen

Valmisteen antamiseen tarvitaan ruisku, jossa on luer-liitin.

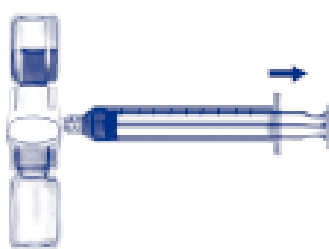
Tärkeää huomata:

- 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

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, 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

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII –lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADVATE-valmisteella.

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 10 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 0,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

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 -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.

Annos (IU) = paino (kg) x haluttu tekijä VIII lisäys (%) x 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.

Koska 2 ml:lla laimennetun ADVATE-valmisteen injektiomäärä pienenee, aikaa reagoida injektionaikaisiin yliherkkyyssreaktioihin on aiempaa vähemmän. Siten on noudatettava varovaisuutta annettaessa 2 ml:lla laimennettua ADVATE-valmistetta 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-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä aina ADVATE–valmistetta lääkärin määräyksen mukaan. Tarkista lääkäritäsi, mikäli olet epävarma. Jos otat ADVATE-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää ADVATE-valmistetta

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 pyöryminen

Vaikeat oireet, mukaan lukien hengitysvaikeudet ja (lähes) pyörtyminen, vaativat aina nopeaa ensiapua.

Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII-lääkkeitä, kehittyy hyvin yleisesti (useammalle kuin yhdelle henkilölle 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Riski on kuitenkin melko harvinainen (esiintyy alle yhdellä henkilöllä 100:sta), jos potilas on saanut aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Tällöin lääkityksesi tai lapsesi lääkitys voi lakata vaikuttamasta oikein, ja sinulla tai lapsellasi voi esiintyä sitkeää verenvuotoa. Jos näin käy, lääkäriin on otettava heti yhteyttä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
Tekijä VIII -inhibiittorit (lapsilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Päänsärky ja kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
Tekijä VIII -inhibiittorit (potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää)), huimaus, flunssa, pyörtyminen, epänormaali syke, punaiset kutiavat paukammat 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 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 liuennut.

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:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestraße 67

A-1221 Wien

Itävalta

Puh/Tel: +800 66838470

e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistajat:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tel/Tél: +32 2 464 06 11

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

medinfoEMA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

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

Valmisteen liuotus ja anto-ohjeet

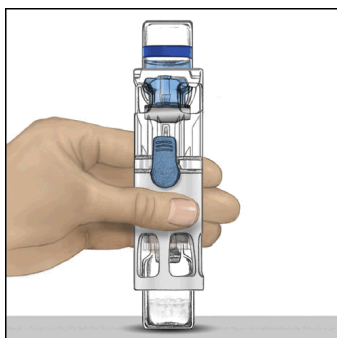
ADVATE-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai liuottimiin.

On erittäin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero aina, kun ADVATE-valmistetta annetaan.

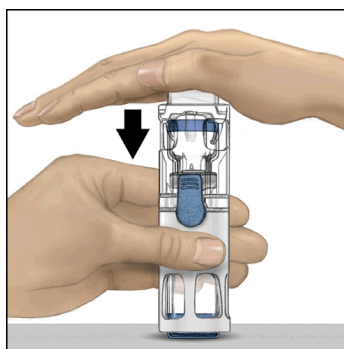
Liuottaminen

- 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 esikootuna 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.

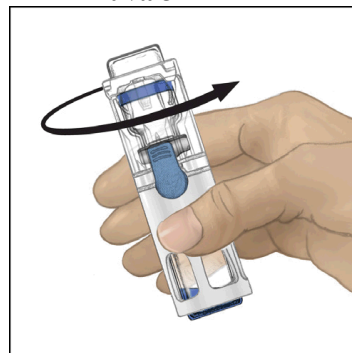
Kuva 1



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 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.

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).