

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HEMOLEVEN 1000 U/10 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen hyytymistekijä XI.....1000 U per 10 ml käyttövalmista liuosta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeaa, synnynnäistä hyytymistekijä XI:n puutosta sairastavien potilaiden hoito:

- verenvuotojen hoito: vuotoepisodit potilailla, joilla tiedetään olevan synnynnäinen puutos tai joilla puutos on todettu hyytymismäärityksen perusteella
- verenvuotojen ehkäisy: suurissa kirurgisissa toimenpiteissä etenkin, jos S/D-virusinaktivoidun jääplasman käyttö on vasta-aiheista potilaalle volyymiylikuorman vuoksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tärkeää: tarvittava HEMOLEVEN-valmisteen määrä ja antotiheys on aina sovittava yksilöllisesti (paino, puutoksen vakavuus, kliiniset olosuhteet) kliinisen vasteen mukaan sekä kiertävän hyytymistekijä XI -pitoisuuden perusteella.

Tarvittavan tekijä XI -annoksen määrän laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon, jonka mukaan 1 yksikkö tekijää XI kehon painokiloa kohden kohottaa plasman tekijä XI -aktiivisuutta noin 1,5–2,5 prosentilla normaalista (1,5–2,5 U/dl). Tarvittava annos (U) määritetään seuraavan kaavan avulla perustuen 2 %:n saantoon annettua yksikköä kohden:

1. Tarvittava yksikkömäärä =

$$\frac{\text{Kehon paino (kg)} \times \text{haluttu tekijä XI:n nousu (\%)}}{2 \text{ (havaittu saanto)}}$$

2. Odotettu tekijä XI -pitoisuuden nousu =

$$\frac{\text{Annettujen yksiköiden määrä} \times 2 \text{ (havaittu saanto)}}{\text{Kehon paino (kg)}}$$

Annoksen laskemisessa tulisi olla tavoitteena nostaa tekijän XI -pitoisuus noin 30–40 %:n tasolle (plasmassa 0,3–0,4 U/ml).

Suurin sallittu annos ihmisen hyytymistekijää XI on 30 U/kg.

Jos haluttua tekijä XI:n pitoisuutta ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada yllä mainitun kaavan mukaan lasketulla annoksella hallintaan, voidaan antaa lisäannos 10 U/kg 12–24 tunnin kuluttua viimeisestä injektiosta seuraten samalla erityisen huolellisesti hyytymisen aktivoitumisen tunnusmerkkejä (potilaan kliinisen tilan kehittyminen, tekijä V:n pitoisuus, fibrinogeenipitoisuus, verihiutalemäärä, D-dimeerit jne.). **Hoito on yleensä toistettava 48 tunnin välein HEMOLEVEN-valmisteen pitkän puoliintumisajan vuoksi (30–60 tuntia) ottaen huomioon tekijä XI:n jäännöspitoisuus.**

Synnyynnäisen hyytymistekijä XI:n puutoksen korvaushoidosta ja sen säännöllisestä seuraamisesta tulisi vastata hemostaasin hoitoon perehtynyt lääkäri, joka kykenee tunnistamaan disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) kliiniset ja/tai biologiset merkit.

Antotapa

HEMOLEVEN on injektiokuiva-aine, joka saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektionesteisiin käytettävää vettä kohdassa 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet sekä hävittäminen kuvatulla tavalla.

HEMOLEVEN annetaan kerta-annoksena laskimoon heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ja antonopeus ei saa ylittää 4 ml/min.

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva. Sameaa tai sakkasta liuosta ei saa käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, etenkin hepariinille tai sen johdannaisille, pienimolekyylinen hepariini mukaan lukien.

Aiemmin esiintynyt vakava tyypin II hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyytymistekijä XI:n korvaushoitoa antavalla lääkäriä tulisi olla kokemusta veren hyytymishäiriöiden hoidosta ja neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorin) kehittymisen tunnistamisesta.

Yllä mainittua annostuksen laskemiskaavaa voidaan käyttää tarvittavan annoksen määrittämiseen, mutta on kuitenkin erittäin suositeltavaa suorittaa asianmukaiset laboratoriotutkimukset säännöllisesti toivotun tekijä XI -pitoisuuden saavuttamisen varmistamiseksi.

Tämä valmiste sisältää hepariinia ja voi aiheuttaa allergisia reaktioita sekä vakavaa tyypin II immuunivälitteistä trombosytopeniaa (HIT) ja hyytymishäiriöitä.

HEMOLEVEN sisältää natriumia ja kaliumia:

- Tämä lääke sisältää natriumia noin 4,8 mg per ml lääkeainetta (48 mg natriumia per 10 ml:n pullo). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.
- Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol per annos, eli se on olennaisesti kaliumiton.

HEMOLEVEN-valmisteen annon jälkeen voi esiintyä yliherkkyysreaktioita. Potilaalle on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista, joita ovat turvotus, yleistynyt nokkosihottuma, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia. Jos tällaisia oireita ilmenee, valmisteen anto tulee keskeyttää välittömästi. Sokin hoidossa tulee noudattaa vakiintunutta sokin hoitokäytäntöä.

Kun potilas saa suuria annoksia etenkin isojen leikkausten yhteydessä, tulee potilaan laboratorioarvoja seurata hemostaasitutkimuksiin perehtyneessä laboratoriossa, jotta disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio voidaan havaita varhaisvaiheessa. Tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisy on aloitettava niitä koskevien suositusten mukaisesti.

Tromboosiriski on suurentunut raskaana olevilla naisilla.

Suosittelua annosta 30 U/kg ei saa ylittää disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) ja (tai) tromboembolisten komplikaatioiden riskin vuoksi.

HEMOLEVEN valmistetaan ihmisen plasmasta.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden yhteydessä käytettyjä vakiintuneita menetelmiä infektioiden estämiseksi ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutuserien sekä plasman kokoomaerien seulonta infektioiden tiettyjen merkkiaineiden havaitsemiseksi sekä tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö, joissa virukset inaktivoidaan/poistetaan. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytön yhteydessä ei voida kokonaan sulkea pois infektioautien aiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta. Tämä pätee toistaiseksi tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin taudinaiheuttajiin.

Käytettävien menetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV. Menetelmien teho vaipattomiin viruksiin, kuten HAV ja parvovirus B19, saattaa olla vähäinen. Parvovirus B19 -infektio saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) sekä immuunipuutteisille potilaille tai henkilöille, joiden erytrosytoipoiesi on kiihtynyt (esim. hemolyyttisen anemian yhteydessä).

Asianmukaista rokotussuojaa (hepatiitti A ja B) suositellaan potilaille, jotka saavat plasmasta peräisin olevia hyytymistekijöitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ihmisen hyytymistekijää XI sisältävien valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole tiedossa.

4.6 Raskaus ja imetys

HEMOLEVEN-valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Eläintutkimuksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin arvioida valmisteen turvallisuutta lisääntymisen ja alkion tai sikiön kehityksen kannalta tai raskauden ja synnytyksen aikana sekä synnytyksen jälkeen. Tämän vuoksi ja koska tromboembolisten komplikaatioiden riski on suurentunut raskauden aikana, HEMOLEVEN-valmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos käyttö on selvästi välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole todettu.

4.8 Haittavaikutukset

Akuutteja allergisia reaktioita, kuten yleistynyttä nokkosihottumaa tai angioedeemaa on havaittu. Vaikeampiasteisia anafylaktisia reaktioita saattaa ilmaantua, vaikka niitä ei ole vielä kuvattu (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvoin saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä XI:lle, mikä edellyttää potilaan hoidon tarkistamista.

Tromboottisia tapahtumia on havaittu potilailla, joilla esiintyy kliinisinä oireina esim. keuhkoemboliaa tai disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC-oireyhtymää) tai biologisia oireita, kuten D-dimeerien lisääntymistä.

4.9 Yliannostus

Tromboembolisia komplikaatioita on kuvattu kirjallisuudessa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä annetun HEMOLEVEN-korvaushoidon jälkeen. Näissä tapauksissa annetut annokset olivat poikkeuksetta suurempia kuin 30 U/kg ja/tai kahden annoksen antoväli oli liian lyhyt. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava

disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIC) merkkien (mm. protrombiiniaika, fibrinogeeni, verihiutalemäärä) tai tromboembolisten komplikaatioiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren hyytymistekijät: ihmisen hyytymistekijä XI, ATC-koodi: B02BD

Tämän valmisteeseen sisältyvä hyytymistekijä XI on normaali ihmisen plasman aineosa ja toimii kuten endogeeninen tekijä XI.

Kontaktifaasi aktivoituu, kun tekijä joutuu kontaktiin negatiivisesti varautuneen pinnan kanssa. Näin tapahtuu, kun tekijä XII aktivoituu korkean molekyylipainon omaavan kininogeenin ja prekallikreinin läsnäollessa. Tekijä XII aktivoi prekallikreinin, joka puolestaan aktivoi tekijää XII, mikä voimistaa hyytymisketjun aktivaatiota. Aktivoitu tekijä XII muuttaa tekijä XI:n aktivoitukseksi tekijä XI:ksi, joka puolestaan aktivoi tekijä IX:n. Näin syntyy aktivaatioreaktioketju, minkä seurauksena muodostuu fibrinihiyytymä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisen hyytymistekijä XI:n huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 30–60 minuutin kuluessa injektion jälkeen.

HEMOLEVEN-valmisteeseen saanto on noin 1,5–2,5 % per injisoitu U/kg: injektiona annettu 1 U/kg suurentaa plasmapitoisuutta keskimäärin 2 % (2 U/dl).

HEMOLEVEN-valmisteeseen puoliintumisaika on noin 48 tuntia (30–60 tuntia).

HEMOLEVEN-valmisteeseen aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti kahdessa peräkkäisessä vaiheessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Proteiiniprofiilin analyysissä on havaittu seuraavia epäpuhtauksia: jäämiä fibronectiinistä, immunoglobuliini G:stä ja alfa-2-makroglobuliinista. Fibrinogeenia ja albumiinia ei ole havaittu. Myöskään muita hyytymistekijöitä, kiniinijärjestelmän komponentteja tai vastaavia proteaaseja ei ole havaittu. Mahdollista trombogeenisyyttä on arvioitu eläimillä *in vitro*. Käytetystä testistä riippuen (Wessler tai non-stasis-laskimomalli) trombogeeninen annos 50 oli 2,5–10 kertaa suurempi kuin positiivisilla kontrolleilla, kuten aktivoitulla protrombiinikompleksilla.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai reproduktiotoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta eivät viittaa siihen, että HEMOLEVEN-valmisteella olisi mutageenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: natriumhepariini, ihmisen antitrombiini, C1-esteraasin estäjä, natriumkloridi, lysinihydrokloridi, natriumsitraatti, arginiini, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, kaliumdivetyfosfaatti. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Annossa saa käyttää ainoastaan hyväksytyjä injektio-/infuusiovälineitä, koska ihmisen hyytymistekijän adsorboituminen joidenkin injektio-/infuusiovälineiden pintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi liuottamisen jälkeen. Valmisteen on kuitenkin osoitettu säilyvän 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä 2°C - 8°C (jääkaapissa). Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Injektiokuiva-aine (lasisessa) injektiopullossa + 10 ml liuotinta (lasisessa) injektiopullossa sekä siirtolaite, jossa on steriloivalla suodattimella varustettu ilmanpoistoaukko ja suodatinneula – yhden kappaleen pakkaus.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet sekä hävittäminen

Käyttövalmiiksi saattaminen:

Noudata aseptista toimintatapaa koskevia voimassa olevia ohjeita.

- Älä koskaan käytä injektiopulloja heti jääkaapista poistamisen jälkeen.
- Anna kummankin injektiopullon (kuiva-aine ja liuotin) saavuttaa huonelämpötila.
- Poista suojakorkki liuotinpullosta (injektionesteisiin käytettävä vesi) sekä kuiva-ainepullosta.
- Desinfioi kummankin tulpan pinta.
- Poista siirtolaitteesta läpikuultava suojus ja paina esiin tullut neula kokonaan liuotinpullon tulpan keskiosan läpi kierteen neulaa samanaikaisesti.
- Poista toinen suojus siirtolaitteen toisesta päästä.
- Pidä injektiopulloja vaakasuorassa (ilmastusneula ylöspäin osoittaen), paina neulan vapaana oleva pää nopeasti kuiva-ainepullon tulpan keskiosan läpi. Varmista, että neula pysyy koko ajan liuottimeen upotettuna, jotta tyhjiö ei häviä liian aikaisessa vaiheessa.
- Aseta yhteen liitetyt injektiopullot välittömästi pystyasentoon. Pidä samalla liuotinpullon aivan kuiva-ainepullon yläpuolella, jotta liuotin siirtyy kuiva-ainepullon.
- Kun siirto tapahtuu, suuntaa liuotinsuihku siten, että se osuu kaikkialle kuiva-aineen pintaan. Varmista, että koko liuotinmäärä on siirtynyt.
- Tyhjiö häviää itsestään siirtovaiheen lopussa (steriili ilma).
- Irrota tyhjä injektiopullo (liuotin) ja siirtolaite.
- Liikuttele injektiopullon varovasti pyörittäen liikkeen vaahdonmuodostuksen estämiseksi, kunnes kuiva-aine on liennut täysin.

Injektiokuiva-aine liukenee yleensä heti ja sen tulisi liueta täysin alle 10 minuutissa.

Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisovaa. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Anto:

- Vedä valmiste steriiliin ruiskuun pakkauksessa olevan suodatinneulan avulla.
- Irrota neula ruiskusta ja vaihda tilalle laskimoneula tai epikraniaalinen neula.
- Poista ruiskusta ilma ja pistä neula suoneen sen jälkeen, kun olet desinfioinut ihon.
- Injisoi laskimoon kerta-annoksena heti valmiiksi saattamisen jälkeen enimmäisantonopeudella 4 ml/minuutti.

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, avenue des Tropiques
BP 305 - LES ULIS
91958 Courtabœuf Cedex - RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO (Ranskassa)

34009 561 131 7 0: Injektiokuiva-aine (lasisessa) injektiopullossa + 10 ml liuotinta (lasisessa) injektiopullossa sekä siirtolaite, jossa on steriloivalla suodattimella varustettu ilmanpoistoaukko ja suodatinneula – yhden kappaleen pakkaus.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Heinäkuu 1998 / Heinäkuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Maaliskuu 2011