

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amofil 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Amofil 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen veren hyytymistekijä VIII (factor VIII, F VIII)

Amofil 500 IU on injektiokuiva-aine liuosta varten, jonka nimellinen sisältö pakkausta kohden on 500 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa.

Amofil 1000 IU on injektiokuiva-aine liuosta varten, jonka nimellinen sisältö pakkausta kohden on 1000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa.

Sekä Amofil 500 IU että Amofil 1000 IU sisältävät noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, kun ne on tehty käyttövalmiiksi. Amofil 500 IU liuotetaan 5 ml:aan ja Amofil 1000 IU liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Valmisteen vahvuus (IU) on määritetty Euroopan farmakopean kromogeenisella menetelmällä. Sekä Amofil 500 IU:n että Amofil 1000 IU:n hyytymistekijä VIII:n spesifinen aktiivisuus on n. 25 IU/mg proteiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Amofil injektiokuiva-aine on kylmäkuivattu valkoinen tai kellertävän valkoinen kiinteä jauhe. Siitä valmistetaan injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamalla laskimoon annettavaksi tarkoitettu liuos. Käyttövalmis liuos on väritön, kirkas tai hieman opalisoiva.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy potilailla, joilla on A-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos).

Valmistetta voidaan käyttää hankinnaisessa hyytymistekijä VIII:n puutoksessa.

4.2. Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annostus ja korvaushoidon kesto riippuvat hyytymistekijä VIII:n puutoksen vaikeusasteesta, vuodon sijainnista ja määrästä sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavien hyytymistekijä VIII -yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka on suhteutettu WHO:n hyytymistekijä VIII -valmisteita koskevaan nykystandardiin. Plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa hyytymistekijä VIII:aa koskevaan kansainväliseen standardiin). Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisplasmaa. Tarvittavan hyytymistekijä VIII -annostuksen laskeminen perustuu siihen kokeelliseen

havaintoon, että yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa kehon painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2 %:lla normaalista (1,5 – 2 IU/dl). Tarvittava annos määritellään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII –nousu (%) (IU/dl) x 0,5

Annettava määrä ja antotiheys on aina päätettävä yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan.

Seuraavankaltaisten vuototilanteiden hoidossa hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ei saa laskea alle ilmoitetun plasman aktiivisuuspitoisuuden (% normaalista, IU/dl) vastaavan ajan kuluessa. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostusohjeena verenvuodoissa ja leikkauksissa:

Vuodon vaikeusaste/Leikkaustyyppi	Tarvittava hyytymistekijä VIII -pitoisuus (%) (IU/dl)	Annostiheys/Hoidon kesto
Vuoto		
Tuore nivelvuoto, lihasvuoto tai limakalvovuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Ainakin 1 päivä, kunnes vuotoon liittyvä kipu lakkaa tai tila paranee.
Laajempi nivelvuoto, lihasvuoto tai hematooma *)	30 - 60	Infuusio toistetaan 8 - 12 tunnin välein 3 - 4 päivän ajan tai pidempään kunnes kipu ja akuutti haitta häviävät.
Hengenvaaralliset vuodot *)	80 - 100	Infuusio toistetaan 8 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus		
Hampaanpoistot	50	Kerta-annos
Pienet leikkaukset *)	30 - 60	8 - 12 tunnin välein, kunnes tila paranee.
Suuret leikkaukset *)	80 - 100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Infuusio toistetaan 8 tunnin välein. Hoidon kesto 8 – 14 päivää toimenpiteestä riippuen.

*) Hoidon aikana on seurattava hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta, koska määräyksistä saadaan tietoa annoksen ja toistoinfuusioiden antotiheyden määrittämistä varten. Korvaushoidon tarkka seuranta hyytymisanalyysin avulla (plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus) on etenkin suurissa leikkauksissa välttämätöntä. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä VIII:aan voi vaihdella, jolloin myös ns. *in vivo* -saannot ja puoliintumisajat ovat erilaisia.

Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden pitkäaikaisessa vuotoja ennaltaehkäisevässä hoidossa tavallinen annos on 20 - 40 IU hyytymistekijä VIII:aa/kg 2 - 3 päivän välein. Joissakin tapauksissa, etenkin nuorilla potilailla, lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen.

Koska alle 6-vuotiailla lapsilla ei Amofililla ole tehty kliinisiä lääketutkimuksia, ei tutkimuksiin perustuvaa tietoa lasten annossuosituksista ole.

Potilaita on seurattava hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden kehittymisen varalta. Jos odotettua plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuuden pitoisuutta ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada asianmukaisella annoksella hallintaan, on tehtävä hyytymistekijä VIII-vasta-ainemääritys. Jos potilaan vasta-ainepitoisuus on suuri, hyytymistekijä VIII -hoito saattaa olla tehotonta, ja muita hoitovaihtoehtoja on harkittava. Tällaisten potilaiden hoidon tulee tapahtua hemofiliapotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin johdolla.

Ks. myös kohta 4.4.

Antotapa

Valmiste liuotetaan kohdan 6.6 ohjeiden mukaan. Valmiste tulee antaa laskimoon. Suositeltu enimmäisnopeus on 0,5 – 1 ml/min.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Todettu allerginen reaktio hiiren proteiinille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muitakin laskimoon annettavia proteiinivalmisteita käytettäessä, allergistyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Valmiste saattaa sisältää hiiren proteiinijäämiä ja muiden ihmisperäisten proteiinien kuin hyytymistekijä VIII:n jäämiä. Potilaalle on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia. Potilaita on neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö heti ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos näitä oireita esiintyy. Sokkitapauksissa on noudatettava sokin hoidon nykykäytäntöjä.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden välittämien infektioiden estämiseksi käytetään vakiintuneita toimenpiteitä. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien tutkiminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä viruksia tehokkaasti inaktivoivat ja poistavat valmistusvaiheet. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Amofilin valmistuksessa käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV). Toimenpiteiden tehokkuus saattaa olla rajallinen vaipattomiin viruksiin, joihin kuuluvat hepatiitti A -virus (HAV) ja parvovirus B19. Parvovirustartunta saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön saama tartunta) ja henkilöille, joilla on immuunipuutos tai lyhentynyt punasolujen elinikä (esim. hemolyyttinen anemia).

Asiankuuluvaa rokotussuojaa (hepatiitti A ja B) tulisi harkita potilaille, jotka käyttävät säännöllisesti tai toistuvasti ihmisplasmaperäisiä hyytymistekijä VIII -valmisteita.

Hyytymistekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on A-hemofiliapotilaiden hoitoon tunnetusti liittyvä komplikaatio. Nämä vasta-aineet ovat yleensä IgG-luokan immunoglobuliineja, joiden estovaikutus kohdistuu hyytymistekijä VIII:n prokoagulaatiovaikutukseen ja joiden määrä mitataan Betscheda-yksikköinä (BU) plasmamillilitraa kohti modifioitua määritysmenetelmää käyttäen. Vasta-ainemuodostusriski on suhteessa altistukseen hyytymistekijä VIII -valmisteelle, ja riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Harvinaisissa tapauksissa vasta-aineita voi kehittyä vielä 100 ensimmäisen altistuspäivän jälkeen. Ihmisen hyytymistekijä VIII –valmisteella hoitoa saavia potilaita on seurattava tarkkaan vasta-aineiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen tarkkailun ja laboratoriokokeiden avulla. Ks. myös 4.8 Haittavaikutukset.

Erityisesti suositellaan, että joka kerta, kun Amofilia annetaan, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta säilytetään yhteys potilaan ja käytetyn valmiste-erän välillä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII -valmisteilla ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6. Raskaus ja imetys

Hyytymistekijä VIII:aan liittyviä lisääntymistä koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty. Koska A-hemofilia on naisilla harvinainen, kokemusta hyytymistekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole. Siksi hyytymistekijä VIII:aa saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu.

4.8. Haittavaikutukset

Satunnaisesti on havaittu yliherkkyys- tai allergiareaktioita (joihin voi kuulua angioödeemaa, infuusiokohdan kirvelyä ja pistelyä, vilunväristyksiä, ihon punoitusta, yleistynyttä urtikariaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, verenpaineen laskua, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, tiheäpulsaisuutta, puristavaa tunnetta rinnassa, pistelyä, oksentelua, hengityksen vinkumista), ja joissakin tapauksissa ne voivat johtaa vaikeaan anafylaksiaan (myös sokkiin).

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu kuumetta.

A-hemofiliapotilailla voi muodostua neutraloivia vasta-aineita ("inhibiittoreita") hyytymistekijä VIII:aa kohtaan. Inhibiittorien ilmaantuminen näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena F VIII –hoidolle. Tällaisessa tilanteessa on otettava yhteys hemofiliaan perehtyneeseen keskukseseen.

Amofilin vuonna 1991 tapahtuneen käyttöön tulon jälkeen on Suomessa tähän mennessä todettu inhibiittori kolmella kahdeksastatoista (16.7 %) sellaisesta vaikeaa A-hemofiliaa sairastavasta lapsipotilaasta, jotka ovat diagnoosin toteamisen jälkeen saaneet ensimmäisenä F VIII -hoitovalmisteenaan Amofilia. Maksimaalinen inhibiittorin titteri oli heillä 13-26 BU.

Hyvin harvinaisissa, kirjallisuudessa raportoiduissa tapauksissa on havaittu vasta-aineiden muodostumista hiiren proteiineille F VIII –valmisteissa sekä siihen liittyviä yliherkkyysreaktioita.

Virusturvallisuutta koskevat tiedot, ks. 4.4.

4.9. Yliannostus

Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa koskevia yliannostusoireita ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02.

Hyytymistekijä VIII/von Willebrand -tekijä -kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII ja von Willebrand -tekijä), joiden fysiologiset funktiot ovat erilaiset. Kun hyytymistekijä VIII:aa annetaan infuusiona hemofiliapotilaalle, se sitoutuu potilaan verenkierrossa olevaan von Willebrand -tekijään. Aktivoitu hyytymistekijä VIII toimii aktivoidun hyytymistekijä IX:n kofaktorina nopeuttaen hyytymistekijä X:n muuttumista aktivoiduksi hyytymistekijä X:ksi. Aktivoitu hyytymistekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Sen jälkeen trombiini muuttaa fibrinogeenin fibriniiniksi, ja muodostuu hyytymä. A-hemofilia on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu normaalia pienemmästä hyytymistekijä VIII:C -pitoisuudesta. Se aiheuttaa verenvuototaipumusta niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin. Vuotoja ilmenee spontaanisti tai onnettomuuden tai leikkauksen aiheuttaman kudoksen vaurion seurauksena. Korvaushoidolla suurennetaan hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta plasmassa, jolloin puutos ja vuototaipumus pystytään väliaikaisesti korjaamaan.

5.2. Farmakokinetiikka

Amofilin kanssa identtisen, saman F VIII –valmisteen Ruotsissa suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa vuonna 1989 yhteensä 11 A-hemofiliapotilaalla todettiin *in vivo* recoveryksi (saanto) keskimäärin 102 % (52 % - 140 %). Regressioanalyysillä estimoitu puoliintumisaika oli keskimäärin 12 (8 – 17) tuntia.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hyytymistekijävalmisteen sisältämä tekijä VIII on ihmisplasman normaali aineosa ja toimii kuten endogeeninen tekijä VIII. Yksittäisen annoksen toksisuuden tutkiminen ei ole perusteltua, koska suuremmat annokset johtavat

epäfyysiologisen korkeisiin plasman tekijä VIII –tasoihin. Toistuvan annostelun toksisuuden tutkiminen eläimillä ei ole perusteltua heterologisia proteiineja kohtaan muodostuvien vasta-aineiden takia. Moninkertaisetkaan annokset verrattuna ihmisille painokiloa kohden suositeltuihin eivät aiheuta toksisia vaikutuksia laboratorioeläimillä. Koska kliinisen kokemuksen perusteella ei ole mitään viitettä ihmisplasma-peräisen hyytymistekijä VIII:n tuomorigenisistä tai mutageenisistä vaikutuksesta, ei kokeellisia tutkimuksia, varsinkaan muilla lajeilla, pidetä välttämättöminä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

	Amofil 500 IU	Amofil 1000 IU
Natriumkloridi	70 mg	140 mg
Ihmisen albumiini	20 mg	40 mg
L-histidiini	16 mg	32 mg
Makrogoli 4000	2 mg	4 mg
Kalsiumklorididihydraatti	1 mg	2 mg
Liuotin:		
Injektionesteisiin käytettävä vesi	5 ml	10 ml

Amofilin apuaineena käytettävä ihmisen albumiini sisältää apuaineina natriumkaprylaattia, natriumkloridia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Valmisteen antamiseen saa käyttää ainoastaan pakkauksessa olevia injektiovälineitä, koska hoito voi epäonnistua, jos ihmisen hyytymistekijä VIII:aa adsorboituu joidenkin injektio- tai infuusiovälineiden sisäpintaan.

6.3. Kesto aika

Kolme vuotta. Valmis liuos on käytettävä tunnin sisällä kuiva-aineen liuottamisesta.

6.4. Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Herkkä valolle, pidä kuiva-ainepullo ulkopakkauksessa.

Kuiva-ainetta voidaan säilyttää kaksi kuukautta huoneenlämmössä (alle 25 °C) esim. matkan aikana valmisteen tehon siitä kärsimättä.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Amofil 500 IU:n myyntipakkaus sisältää injektiokuiva-aineen (8 ml:n injektio-pullossa, Ph. Eur. tyyppi I, suljettuna bromobutyylimikmitulpalla ja alumiinikapselilla), liuottimen (injektionesteisiin käytettävä vesi, 5 ml, injektio-pullossa, Ph. Eur. tyyppi I, suljettuna bromobutyylimikmitulpalla ja alumiinikapselilla), sekä injektiovälineet (kaksoiskanyyli, injektioruisku, suodatinneula, siipineula ja desinfiointipyyhkeitä).

Amofil 1000 IU:n myyntipakkaus sisältää injektiokuiva-aineen (20 ml:n injektio-pullossa, Ph. Eur. tyyppi I, suljettuna bromobutyylimikmitulpalla ja alumiinikapselilla), liuottimen (injektionesteisiin käytettävä vesi, 10 ml, injektio-pullossa, Ph. Eur. tyyppi I, suljettuna bromobutyylimikmitulpalla ja alumiinikapselilla), sekä injektiovälineet (kaksoiskanyyli, injektioruisku, suodatinneula, siipineula ja desinfiointipyyhkeitä).

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Amofil injektiokuiva-aine liuotetaan pakkauksessa olevaan injektionesteisiin käytettävään veteen huoneenlämmössä kaksoiskanyylin avulla. Liukenemisaika on normaalisti yksi tai kaksi, korkeintaan viisi minuuttia. Liukenemisen jälkeen liuos vedetään ruiskuun pakkauksessa olevan suodatinneulan läpi. Sen jälkeen suodatin irrotetaan ja liuos annetaan suoneen siipineulaa käyttäen. Valmisteen pakkauselosteeseen sisältyy tarkempi kuvilla varustettu käyttöohje.

Valmis liuos on käytettävä yhden tunnin sisällä liuottamisesta, ja mahdollinen käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Valmis liuos on väritön, kirkas tai hieman opalisoiva. Liuotuksen jälkeen tuotteen ulkonäkö tulisi tarkastaa mahdollisten partikkeleiden tai poikkeavan värin varalta ennen antoa. Sameaa liuosta ei saa käyttää.

Valmistetta ei tule käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10424

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.2.1991/5.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.9.2006