

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octafil Low 200 IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Octafil Low 200 IU/ml

Yhden injektiopullon nimellinen sisältö on 1000 IU ihmisen veren hyytymistekijää VIII. Valmiste sisältää noin 200 IU* per ml ihmisen veren hyytymistekijää VIII, kun se on tehty käyttövalmiiksi 5 ml:lla liuotinta.

Valmiste sisältää noin ≤ 120 IU per ml von Willebrand -tekijää (VWF:RCo).

*Valmisteen vahvuus (IU) on määritetty Euroopan farmakopean kromogeenisellä menetelmällä. Octafil Low -valmisteen keskimääräinen spesifinen aktiivisuus on ≥ 100 IU/mg proteiinia.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Natriumia enintään 1,75 mmol (40 mg) per annos.

Natriumpitoisuus käyttövalmiiksi tekemisen jälkeen: 250–350 mmol/l.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta tai murenevaa massaa.

Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuotojen hoito ja ennaltaehkäisy potilaille, joilla on A-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos).

Octafil Low -valmistetta voi käyttää kaikille ikäryhmille.

Tämä valmiste ei sisällä farmakologisesti tehokasta määrää von Willebrand -tekijää eikä sitä sen vuoksi ole indikoitu von Willebrandin tautiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa ja toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon seuranta

Hoidon aikana on hyytymistekijä VIII:n määrää seurattava asianmukaisesti oikean annoksen ja antovälin varmistamiseksi. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä VIII:lle voi olla erilainen, jolloin myös puoliintumisaika ja saanto vaihtelevat. Kehon painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa ali- tai ylipainoisilla potilailla. Erityisesti suurissa kirurgisissa toimenpiteissä korvaushoidon tarkka seuranta hyytymisanalyysin avulla (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus) on välttämätöntä.

Annostus

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

Annettavien hyytymistekijä VIII:n yksiköiden määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka on suhteutettu WHO:n nykyiseen hyytymistekijä VIII:n valmisteita koskevaan konsentraattistandardiin. Plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai mieluummin kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa hyytymistekijä VIII koskevaan kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisplasmaa.

Tarpeenmukainen hoito

Tarvittavan hyytymistekijä VIII:n annostuksen laskeminen perustuu siihen kokeelliseen havaintoon, että yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII kehon painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta 1,5–2 %:lla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritellään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII -nousu (%) x 0,5

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

Seuraavankaltaisia vuototilanteita hoidettaessa hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ei saa laskea alle ilmoitetun plasman aktiivisuuspitoisuuden (% normaalista) vastaavan ajan kuluessa. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostusohjeena verenvuodoissa ja leikkauksissa:

Vuodon määrä/ leikkaustyyppi	Tarvittava hyytymistekijä VIII:n taso (%)	Annostiheys (tunteina) / Hoidon kesto (vrk)
Verenvuoto		
Varhaisvaiheen vuoto niveleen tai lihakseen tai suun limakalvovuoto	20–40	Toistetaan 12–24 tunnin välein. Ainakin 1 päivä, kunnes tilaan liittyvä kipu lakkaa tai vuoto paranee.
Laajempi vuoto niveleen tai lihakseen tai hematooma	30–60	Infuusio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 päivän ajan tai pidempään, kunnes kipu ja akuutti haitta häviävät.
Hengenvaaralliset vuodot	60–100	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus		
<i>Pienet leikkaukset</i> mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 päivän ajan, kunnes tila paranee.

<i>Suuret leikkaukset</i>	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut asianmukaisesti. Sen jälkeen hoitoa jatketaan vähintään 7 päivän ajan, jotta tekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30–60 %:ssa.
---------------------------	---	--

Ennaltaehkäisevä hoito

Vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien potilaiden pitkäaikaisessa vuotoja ennaltaehkäisevässä hoidossa tavallinen annos on 20–40 IU hyytymistekijä VIII:aa painokiloa kohti 2–3 päivän välein.

Joissakin tapauksissa, erityisesti nuoremmille potilaille, lyhyemmät antovälit tai suuremmat annokset voivat olla välttämättömiä.

Jatkuva infuusio

Ennen leikkausta on suoritettava farmakokineettinen analyysi, jotta saadaan arvio puhdistumasta. Infuusion aloitusnopeus voidaan laskea seuraavasti: puhdistuma x haluttu pitoisuus tasapainotilassa = infuusionopeus (IU/kg/h).

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen puhdistuma on laskettava joka päivä uudelleen mitatun pitoisuuden ja tunnetun infuusionopeuden perusteella tasapainotilan yhtälöä käyttäen.

Pediatriset potilaat

Viidellätoista enintään 6-vuotiaalla potilaalle tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa lapsille ei todettu erityisiä annosteluun liittyviä vaatimuksia.

Annostus on sekä hoidossa että ennaltaehkäisevässä hoidossa aikuisille ja lapsille sama.

Antotapa

Valmiste annetaan laskimoon.

Suosittelavaa on, että annostelunopeus ei ylitä 2–3 ml/minuutti.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi muistiin.

Yliherkkyys

Allergiatyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat Octafil Low -valmisteen käytön yhteydessä mahdollisia. Valmiste sisältää jäämiä muistakin ihmisen proteiineista kuin hyytymistekijä VIII:sta. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita on neuvottava keskeyttämään lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista oireista, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa on noudatettava sokin hoidon nykykäytäntöjä.

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 plasmata käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta säilyy koko eliniän, vaikka riski on pieni.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu alhaisen titterin inhibiittoreita verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Korvaushoito hyytymistekijä VIII:lla voi nostaa sydän- ja verisuonitautien riskiä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos tarvitaan keskuslaskimokatetri, keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, kuten paikalliset infektiot, bakteriemi ja katetritromboosi, on otettava huomioon.

Tartuntavaaralliset aineet

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 patogeenejä.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), B-hepatiittivirus (HBV) ja C-hepatiittivirus (HCV), sekä vaipattomaan A-hepatiittivirukseen (HAV). Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan. Parvovirusstartunta saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön saama tartunta) ja henkilöille, joilla on immuunipuutos tai lisääntynyt punasolujen tuotanto (esim. hemolyttinen anemia).

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

Valmisteen nimi ja eränumero suositellaan kirjattavaksi ylös joka kerta, kun Octafil Low -valmistetta annetaan potilaalle, jotta säilytetään yhteys potilaan ja käytetyn valmiste-erän välillä.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1,75 mmol natriumia (40 mg) per injektio-pullo, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Luettelut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII -valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

4.6 Hedelmällisyys, 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

Octafil Low -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Harvoin 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, tiheäpulsisuus, puristavaa tunnetta rinnassa, pistelyä, oksentelua, hengityksen vinkumista), ja joissakin tapauksissa ne voivat johtaa vaikeaan anafylaksiaan (myös sokkiin).

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu kuumetta.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten Octafil Low -valmistetta, ks. kohta 5.1. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Tartuntavaarallisiin aineisiin liittyvää turvallisuustietoa, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Alla oleva taulukko on MedDRA-järjestelmän elinluokituksen mukainen (elinluokitus ja suositeltu termi).

Yleisyys on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<u>MedDRA:n vakio elinluokitus</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Haittavaikutuksen esiintyvyys</u>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktio Anafylaktinen sokki	Harvinainen Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pyreksia	Harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibiitio	Melko harvinainen (PTP)* Hyvin yleinen (PUP)*
Tutkimukset	Hyytymistekijän VIII vasta-aineet positiiviset	Harvinainen

*Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuusaste on lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit: veren 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 hyytymistekijää VIII annetaan infuusiona hemofiliapotilaille, se sitoutuu potilaan verenkierrossa olevaan von Willebrand -tekijään.

Aktivoitu hyytymistekijä VIII toimii aktivoitun hyytymistekijän IX kofaktorina nopeuttaen hyytymistekijän X muuttumista aktivoituneeksi hyytymistekijäksi X. 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 kudosaivaurion seurauksena. Korvaushoidolla suurennetaan hyytymistekijän VIII pitoisuutta plasmassa, jolloin puutos ja vuototaipumus pystytään väliaikaisesti korjaamaan.

On huomattava, että vuosittaista vuotomäärää (ABR) ei voida verrata eri hyytymistekijäkonsentraattien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Vasta-aineita hyytymistekijää VIII kohtaan muodostuu pääasiassa aiemmin hoitamattomille potilaille. Prospektiivisessä avoimessa tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin Octafil Low -valmisteen immunogeenisuutta aiemmin hoitamattomissa potilaissa, oli mukana 51 potilasta. Kaksikymmentä potilasta sai ensisijaisesti tarpeenmukaista hoitoa, ja 31 potilasta sai ennaltaehkäisevää hoitoa. Immunogeenisuuden arviointia koskevat kriteerit (ts. > 50 hoitopäivää ja tekijä VIII:n aktiivisuus perustasossa < 1 %) täytti 44 potilasta. Inhibiittorit poistuivat tavanomaisen Octafil Low -hoidon aikana ilman annoksen tai antovälin muutosta kahdella potilaalla (joista yhdellä oli korkean titterin ja yhdellä alhaisen titterin inhibiittoreita) kaikkiaan viidestä potilaasta, joilla oli inhibiittoreita. Kaikki inhibiittorit havaittiin potilailla, jotka saivat hoitoa tarpeen mukaan. Keskimääräinen aika korkean titterin ja alhaisen titterin inhibiittoreiden muodostumiseen oli 10 hoitopäivää (alue 3–19) ja vastaavasti 48 hoitopäivää.

Octafil Low -valmistetta arvioidaan immuunivasteen siedätyshoidon (ITI) induktiossa meneillään olevassa havainnoivassa kliinisessä tutkimuksessa.

Väliallyksissä niistä 69 potilaasta, jotka saivat Octafil Low -valmistetta immuunivasteen siedätyshoitoon, 49 on päättänyt tutkimuksen. Niillä potilailla, joilla inhibiittori saatiin poistettua, kuukausittaista verenvuotojen määrää saatiin huomattavasti alennettua.

5.2 Farmakokineetiikka

Hyytymistekijävalmisteen sisältämä hyytymistekijä VIII on ihmisplasman normaali aineosa ja toimii kuten endogeeninen hyytymistekijä VIII. Injektion jälkeen noin 2/3–3/4 hyytymistekijä VIII:sta jää verenkiertoon. Plasmassa saavutettu hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pitää olla 80 %–120 % ennustetusta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuudesta. Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee eksponentiaalisesti kaksitilamallin mukaisesti. Alkuvaiheessa tapahtuu jakaantumisen intravaskulaaristen ja muiden komponenttien (kehon nesteiden) välillä, eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3–6 tuntia. Seuraavassa hitaammassa vaiheessa (mikä luultavasti kuvastaa tekijä VIII kulutusta) puoliintumisaika vaihtelee 8–20 tuntiin, ollen keskimäärin 12 tuntia. Tämä vastaa todellista biologista puoliintumisaikaa.

Seuraavat Octafil Low -valmistetta koskevat tulokset saatiin kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jotka tehtiin 10 ja 14 hemofilia A potilaalla:

	Saanto (% x IU-1 x kg)	AUC*standardi (% x h x IU-1 x kg)	Puoliin- tumisaika (h)	MRT* (h)	Puhdistuma (ml x h-1 x kg)
Tutkimus 1, n = 10 Keskiarvo ± SD*	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Tutkimus 2, n = 14 Keskiarvo ± SD*	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

AUC* = Alue käyrän alapuolella

MRT* = Keskimääräinen viipymisaika

SD* = Keskihajonta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tri(n-butyyl)fosfaattia (TNBP) ja polysorbaattia 80 (tween 80), joita käytetään liuotin/detergentti-reagensseina SD-virus-inaktiivointimenetelmässä Octafil Low -valmisteen valmistuksen aikana, koskevat toksikologiset tiedot, vaikkakin rajalliset jälkimmäisen suhteen, osoittavat että haittavaikutukset ovat epätodennäköisiä ennakoituilla ihmisten annoksilla.

Moninkertaisetkaan annokset verrattuna ihmisille painokiloa kohden suositeltuihin eivät aiheuta toksisia vaikutuksia laboratorioeläimillä. Kummallakaan aineella ei todettu mutageenista vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Glysiini

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi ja vain yhdellä hoitokerralla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2-8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

1 Octafil Low -pakkaus sisältää:

- injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on bromobutyylimunitulppa ja repäisykorkki.
- 5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on bromobutyylimunitulppa ja repäisykorkki.
- 1 välineistö laskimonsisäistä injektiota varten (1 siirtolaite, 1 infuusiovälineistö, 1 kertakäyttöinen ruisku)
- 2 desinfiointipyyhettä.

Saatavilla oleva pakkauskooko sisältää ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa:

1000 IU / injektiopullo: käyttövalmiiksi saattaminen 5 ml:lla liuotinta.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

Yksi Octafil-injektiopullo sisältää 1000 IU ihmisen veren hyytymistekijää VIII.

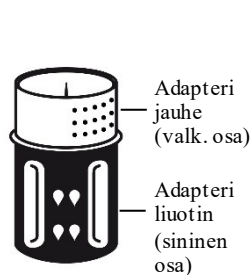
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!
- Älä käytä Octafil Low -valmistetta etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Säilytä steriiliys kaikkien alla kuvattujen työvaiheiden aikana!
- Tarkasta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste ennen sen antamista silmämääräisesti ja varmista, ettei siinä ole näkyviä hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman läpikuultavaa. Älä käytä liuoksia, jotka ovat sameita tai joissa on hiukkasia.
- Käytä valmis liuos välittömästi mikrobikontaminaation välttämiseksi.
- Käytä ainoastaan mukana olevia infuusiovälineitä. Muiden injektio-/infuusiovälineiden käyttö saattaa lisätä riskejä ja aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

Ohjeet liuoksen valmistamiseksi:

1. Älä käytä valmistetta heti jääkaapista ottamisen jälkeen. Anna liuottimen ja kuiva-aineen lämmetä suljetuissa injektiopulloissa huoneenlämpöiseksi.
2. Irrota repäisykorkit molemmista injektiopulloista ja puhdista kummankin pullon kumitulppa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.

3. Siirtolaite on esitetty kuvassa 1. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Ota siirtolaite ja käännä se ylösalaisin. Aseta sen sininen osa liuotinpulloa vasten ja paina tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuvat 2+3). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa.



Kuva 1

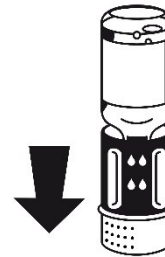


Kuva 2



Kuva 3

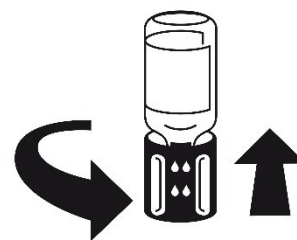
4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon siirtolaite on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta valkoinen osa kuiva-ainepulloa (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 4). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa. Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.



Kuva 4

5. Pidä molemmat injektiopullot edelleen kiinni toisissaan ja pyöritä kuiva-ainepulloa varovasti, kunnes valmiste on liennut. Injektiokuiva-aine liukenee huoneenlämmössä alle 10 minuutissa. Valmisteeseen voi muodostua hieman vaahtoa. Kierrä siirtolaite irti (kuva 5), jolloin vaahto häviää.

Hävitä tyhjä liuotinainepullo ja siinä oleva siirtolaitteen sininen osa.



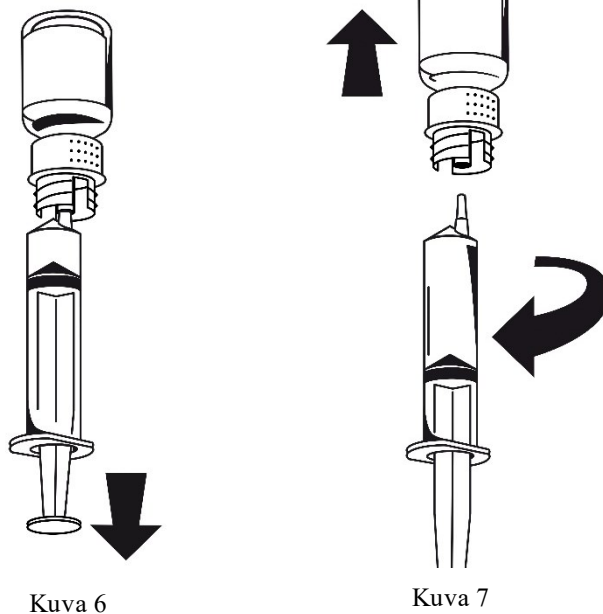
Kuva 5

Injisointiohjeet:

Pulssi on varmuuden vuoksi mitattava ennen lääkkeen injisointia ja sen aikana. Jos pulssi nousee selvästi, injektiota on hidastettava tai lääkkeen antaminen on keskeytettävä lyhyeksi aikaa.

1. Kiinnitä ruisku siirtolaitteen valkoiseen osaan. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun (kuva 6).
Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman läpikuultavaa.
Kun liuos on siirretty, pidä ruiskun männästä tukevasti kiinni (ruisku edelleen ylösalaisin) ja irrota ruisku siirtolaitteesta (kuva 7).

Hävitä tyhjä injektiopullo yhdessä siirtolaitteen valkoisen osan kanssa.



2. Pyyhi aiottu injektiokohta pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Kiinnitä mukana oleva infuusiovälineistö ruiskuun.
4. Työnnä neula ennalta valitsemaasi laskimoon. Jos olet käyttänyt kiristyssidettä suonon löytämiseksi, side tulee poistaa ennen Octafil Low -valmisteen injisointia.
5. Ruiskuun ei saa päästä verta, sillä tällöin on vaarana fibrinihiyytymien muodostuminen.
6. Ruiskuta liuos hitaasti laskimoon. Injektionopeus: 2–3 ml minuutissa.

Jos käytät useamman Octafil Low -injektiokuiva-ainepullollisen yhden hoitokerran aikana, voit käyttää samaa neulaa ja ruiskua. Siirtolaite on tarkoitettu kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
11275 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32046

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.2.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.11.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octafil Low 200 IU/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Octafil Low 200 IU/ml

En injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII per injektionsflaska. Produkten innehåller ca 200 IE* human koagulationsfaktor VIII per ml när den har beretts med 5 ml medföljande vätska.

Produkten innehåller ca ≤ 120 IE von Willebrand-faktor (VWF:RCo) per ml.

*Styrkan (IE) bestäms med kromogen analys enligt Europeiska farmakopén. Octafil Low genomsnittliga specifika aktivitet är ≥ 100 IE/mg protein.

Framställt av plasma från humana donatorer.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium upp till 1,75 mmol (40 mg) per dos.

Natriumkoncentration efter rekonstituering: 250–350 mmol/l.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Ett vitt eller ljusgult pulver eller spröd massa.

Lösningen är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII).

Octafil Low kan användas för alla åldersgrupper.

Preparatet innehåller inte von Willebrand-faktor i farmakologiskt effektiva mängder och är därför inte indicerat vid von Willebrands sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall ske under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Övervakning av behandling

Under behandlingen bör adekvat bestämning av faktor VIII-nivån utföras för att fastställa dosstorlek och doseringsintervall. Svaret på faktor VIII kan variera mellan enskilda patienter med olika halveringstider och olika nivåer av recovery. Doser baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos

underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet vid stora kirurgiska ingrepp är det absolut nödvändigt att noggrant övervaka substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma).

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på graden av brist på faktor VIII, blödningens lokalisering och omfattning, samt på patientens kliniska tillstånd.

Mängden faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE), i enlighet med aktuell WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrycks antingen som en procentandel (relaterad till normal humanplasma) eller i internationella enheter (relaterade till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) av faktor VIII motsvarar mängden faktor VIII i en milliliter normal humanplasma.

Om demandbehandling

Beräkningen av erforderlig dos av faktor VIII bygger på det empiriska fyndet att 1 IE av faktor VIII per kg kroppsvikt ökar aktiviteten av faktor VIII i plasma med 1,5-2,0 % av den normala aktiviteten. Erforderlig dos bestäms med följande formel:

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor VIII (\%)} \times 0,5$$

Mängden som ska administreras och doseringsfrekvensen skall alltid utgå från den kliniska effekten i det enskilda fallet.

Vid följande blödningshändelser skall faktor VIII-aktiviteten i plasma under behandlingstiden inte sjunka under den givna nivån (i % av normalvärdet). Tabellen kan användas som doseringsguide vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp:

Blödningens svårighetsgrad/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%)	Doseringsintervall (timmar) / Behandlingstid (dygn)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller blödning i munhåla	20–40	Upprepa var 12:e till var 24:e timme. Minst 1 dygn till dess att den smärta som indikerar att blödningsepisoden har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen var 12:e till var 24:e timme i 3–4 dygn eller längre, till dess att smärtan och den akuta funktionsnedsättningen har upphört.
Livshotande blödningar	60–100	Upprepa infusionen var 8:e till var 24:e timme till dess blödningen är under kontroll.
Kirurgiskt ingrepp		
<i>Mindre kirurgiskt ingrepp</i> inklusive tandextraktion	30–60	Var 24:e timme i minst 1 dygn till dess att läkning har uppnåtts.
<i>Större kirurgiskt ingrepp</i>	80–100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till var 24:e timme till dess att adekvat läkning har uppnåtts och fortsatt därefter behandlingen i minst 7 dagar till för att upprätthålla en faktor VIII-nivå av 30–60 %.

Profylax

Vid långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili A är den vanliga dosen 20–40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt med doseringsintervall om 2 till 3 dagar.

I vissa fall, särskilt hos yngre patienter kan kortare doseringsintervall eller högre doser vara nödvändigt.

Kontinuerlig infusion

Före kirurgi ska en farmakokinetisk analys utföras för att kunna beräkna clearance.

Den initiala infusionshastigheten kan beräknas enligt följande: $\text{clearance} \times \text{önskad steady state-nivå} = \text{infusionshastighet (IE/kg/timme)}$.

Efter de första 24 timmarna med kontinuerlig infusion ska clearance beräknas på nytt varje dag med hjälp av steady state-ekvationen med den uppmätta nivån och den kända infusionshastigheten.

Pediatrisk population

En klinisk studie på 15 patienter som var 6 år eller yngre visade inte på några särskilda doseringsbehov hos barn.

Dosering till barn och vuxna är densamma, både för behandling och för profylax.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Administrationshastigheten bör inte överstiga 2–3 ml per minut.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarhet för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer tydligt antecknas.

Överkänslighet

Det finns risk för allergiska överkänslighetsreaktioner med Octafil Low. Läkemedlet innehåller spår av humana proteiner andra än faktor VIII. Patienter ska instrueras att omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkare vid symtom på överkänslighet. Patienter ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelutslag, generaliserad klåda, tryck över bröstet, rosslingar, hypotension och anafylaxi.

I händelse av chock ska riktlinjer för chockbehandling följas.

Inhibitorer

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

Kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer. Låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

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

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med preexisterande kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med VIII höja den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en central venkateter (CVK) behövs ska risken för kateterrelaterade komplikationer inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället övervägas.

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus, såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) och för det icke-höljeförsedda viruset hepatit A-virus (HAV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus såsom parvovirus B19. Parvovirus B 19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet behandlas med plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Octafil Low ges till en patient skall produktnamn och batchnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens batchnummer.

Detta läkemedel innehåller upp till 1,75 mmol natrium (40 mg) per injektionsflaska, vilket motsvarar 2 % av WHO:s rekommenderade dagliga dos om 2 g natrium för en vuxen.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan humana faktor VIII-produkter och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor VIII. Eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor VIII under graviditet och amning. Faktor VIII bör därför endast användas under graviditet och amning på mycket klara indikationer.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octafil Low har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda vid injektionsstället, frossbrytningar, hudrodnad, allmän urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande andning) har i sällsynta fall observerats hos patienter som behandlats med faktor VIII-preparat. I undantagsfall kan dessa reaktioner övergå till svår anafylaxi (inklusive chock).

Feber har observerats vid sällsynta tillfällen.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Octafil Low, se avsnitt 5.1. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

För säkerhetsinformation om överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Tabellen som presenteras nedan är uppdelad enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet (klassificering av organsystem samt fördragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<u>MedDRA klassificering av organsystem</u>	<u>Biverkning</u>	<u>Frekvens</u>
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion Anafylaktisk chock	Sällsynt Mycket sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Sällsynt
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*
Undersökningar	Positiv för anti-faktor VIII-antikroppar	Sällsynt

*Frekvensen baseras på studier med alla VIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = patienter som har behandlats tidigare, PUP = patienter som inte har behandlats tidigare

Pediatrik population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos barn är samma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika: koagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02

Faktor VIII / von Willebrandfaktor-komplex består av två molekyler (VIII och von Willebrandfaktor) med olika fysiologiska funktioner. Vid infusion till en hemofilpatient binds faktor VIII till von Willebrand-faktorn i patientens blod.

Aktiverad faktor VIII verkar som kofaktor till aktiverad faktor IX och påskyndar aktiveringen av faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar i sin tur fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsrubbnig som orsakas av låga nivåer av faktor VIII:C och som leder till riklig blödning i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av olyckshändelse eller kirurgi. Genom substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor VIII, vilket resulterar i att faktor VIII-bristen korrigeras temporärt och blödningsbenägenheten motverkas.

Observera att annualiserad blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Tidigare obehandlade patienter

Utveckling av antikroppar mot VIII förekommer främst hos tidigare obehandlade patienter. I en prospektiv, öppen studie i vilken immunogenicitet av Octafil Low hos tidigare obehandlade patienter utvärderades inkluderades 51 patienter. 20 patienter fick främst on demand-behandling och 31 patienter profylaktisk behandling. 44 patienter uppfyllde kriterierna för utvärdering av immunogenicitet (dvs. 50 exponeringsdagar och VIII:C <1 %). Inhibitorer försvann under regelbunden Octafil Low -behandling utan någon dosändring eller ändrad behandlingsfrekvens hos två av fem patienter med inhibitorer (en med en lågtiter- och en med en högtiterinhibitor). Alla inhibitorer påvisades hos patienter som fick on demand-behandling. Genomsnittlig tid till utveckling av hög titer och låg titer var 10 ED (intervall 3-19) respektive 48 ED.

I en pågående observationsstudie utvärderas Octafil Low för immuntoleransinduktion (ITI).

Vid en interimanalys av de 69 patienter som hittills behandlats med Octafil Low vid ITI hade 49 patienter avslutat studien. Hos de patienter där inhibitorerna eliminerades minskade den månatliga blödningsfrekvensen signifikant.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Human koagulationsfaktor VIII (i pulvret) förekommer normalt i human plasma och fungerar som endogen faktor VIII. Efter injektion av produkten stannar ungefär 2/3 till 3/4 av tillförd faktor VIII i cirkulationen. Erhållen faktor VIII-aktivitet i plasma bör vara 80 %–120 % av förväntad aktivitet. Faktor VIII-aktivitet i plasma avtar exponentiellt i två faser. Vid den initiala fasen sker distribution mellan det intravaskulära och andra kompartment med 3 till 6 timmars halveringstid i plasma. I den därpå följande långsammare fasen (som sannolikt återspeglar förbrukningen av faktor VIII), varierar halveringstiden mellan 8–20 timmar, med ett medelvärde på 12 timmar, vilket överensstämmer med den biologiska halveringstiden.

För Octafil Low erhöles följande resultat vid två farmakokinetiska studier med 10 respektive 14 patienter med hemofili A:

	Recovery (% x IE-1 x kg)	AUC*norm (% x t x IE-1 x kg)	Halveringstid (t)	MRT* (t)	Clearance (ml x t-1 x kg)
Studie 1, n = 10 Medelvärde ± SD*	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Studie 2, n = 14 Medelvärde ± SD*	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

AUC* = yta under kurvan

MRT* = mean residence time

SD* = standardavvikelse

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska data, som finns för tri(n-butyl)fosfat (TNBP) och i begränsad omfattning för polysorbit 80 (Tween 80), solvent/detergent-råvaror, som används i S/D-metoden för virusinaktivering vid tillverkning av Octafil Low, tyder på att det är osannolikt med biverkningar vid beräknad exponering.

Även doser, åtskilliga gånger högre än den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt av nämnda råvaror, visar ej toxikologiska effekter på försöksdjur. Inte för någon av substanserna påvisades mutagen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumcitrat

Natriumklorid

Kalciumklorid

Glycin

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Endast de bipackade injektionshjälpmedlen, godkända för ändamålet, ska användas eftersom det finns risk för utebliven behandlingseffekt på grund av att human koagulationsfaktor VIII adsorberas på vissa injektion-/infusionshjälpmedels innerväggar (ytor).

6.3 Hållbarhet

2 år

Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart och endast vid ett tillfälle.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 förpackning Octafil Low innehåller:

- pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi) och kapsyl.
- 5 ml vätska i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi) och kapsyl.
- 1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset, 1 engångsspruta)
- 2 desinfektionstorkar.

Den tillgängliga förpackningen innehåller human koagulationsfaktor VIII/vätska: 1000 IE / injektionsflaska: beredning med 5 ml lösningsmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

1 Octafil-injektionsflaska innehåller 1000 IE human koagulationsfaktor VIII.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Läs alla instruktioner och följ dem noggrant!
- Använd inte Octafil Low efter utgångsdatum på etiketten.
- Sterilitet måste upprätthållas under förfarandet som beskrivs nedan.
- Före administrering ska den rekonstituerade medicinska produkten inspekteras visuellt med avseende på partikelformigt material och missfärgning.
- Lösningen ska vara klar eller svagt ogenomskinlig. Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller utfällningar.
- Använd den rekonstituerade lösningen omedelbart för att förhindra mikrobiell kontamination.
- Använd endast bipackade infusionshjälpmedel. Användningen av andra injektions/infusionsset kan medföra ökade risker och att behandlingen misslyckas.

Anvisningar för rekonstituering:

1. Använd inte produkten direkt efter att den tagits ut ur kylskåpet. Låt spädningsvätskan och pulvret i de öppnade injektionsflaskorna anta rumstemperatur.
2. Ta bort kapsylerna från båda flaskorna och tvätta gummipropparna med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Överföringssetet avbildas i Fig 1. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan yta och håll den stadigt. Ta överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den blå delen av överföringssetet på flaskan med spädningsvätska och tryck bestämt tills det klickar (Fig 2+3). Vrid inte medan du ansluter.

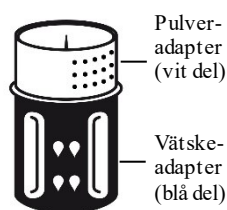


Fig. 1

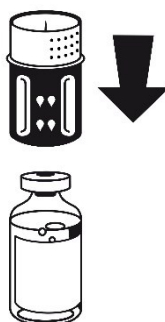


Fig. 2



Fig. 3

4. Placera injektionsflaskan med pulvret på en plan yta och håll den stadigt. Ta injektionsflaskan med spädningsvätska med det anslutna överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den vita delen på pulverflaskans propp och tryck bestämt tills det klickar (Fig.4). Vrid inte medan du ansluter. Vätskan rinner automatiskt över till pulverflaskan.

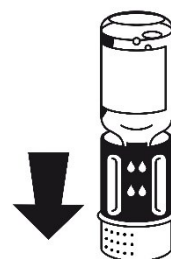


Fig. 4

5. Roter pulverflaskan långsamt med båda flaskorna anslutna tills pulvret löst sig. Pulvret löser sig på mindre än 10 minuter vid rumstemperatur. Lätt skumbildning kan förekomma under upplösningen. Skruva isär överföringssetet i två delar (Fig.5). Då försvinner skummet.

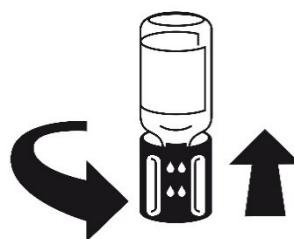


Fig. 5

Kassera vätskeflaskan med den blå delen av överföringssetet fastsatt.

Anvisningar för injektion:

Som en försiktighetsåtgärd ska din puls tas före och under injektionen. Om pulsen stiger markant ska injektionshastigheten reduceras eller administrationen tillfälligt avbrytas.

1. Anslut sprutan till den vita delen av överföringssetet. Vänd flaskan upp och ned och drag upp lösningen i sprutan (Fig.6). Lösningen ska vara klar eller svagt opalieserande. När lösningen har överförts, håll stadigt i sprutans kolv (med kolven nedåt) och avlägsna sprutan från överföringssetet (Fig.7).

Kassera den tomma flaskan tillsammans med den vita delen av överföringssetet.

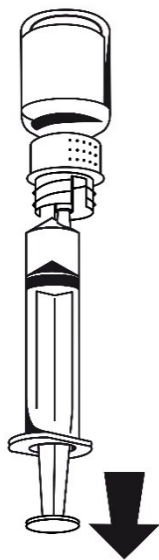


Fig. 6

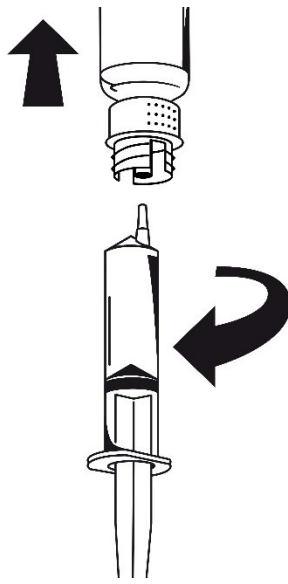


Fig. 7

2. Rengör det valda injektionsstället med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Anslut det bipackade infusionssetet till sprutan.
4. Stick in injektionsnålen i den valda venen. Om du har använt stasband för att lättare se venen, bör detta öppnas innan du påbörjar injektionen.
5. Blod får inte komma in i sprutan på grund av risken för koagelbildning.
6. Injicera lösningen långsamt i venen, ej mer än 2-3 ml per minut. Om du använder mer än en flaska Octafil Low -pulver vid samma behandlingstillfälle kan samma injektionsnål och spruta användas. Överföringssetet är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
11275 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32046

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.2.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 12.11.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.11.2023