

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OCTANATE 500, 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
OCTANATE 1000, 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

OCTANATE 500 on pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks, mis sisaldab nominaalselt 500 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit viaali kohta.

Pärast lahustamist 10 ml süsteveega sisaldab kasutusvalmis lahus inimese VIII hüübimisfaktorit ligikaudu 50 RÜ/ml.

OCTANATE 1000 on pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks, mis sisaldab nominaalselt 1000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit viaali kohta.

Pärast lahustamist 10 ml süsteveega sisaldab kasutusvalmis lahus inimese VIII hüübimisfaktorit ligikaudu 100 RÜ/ml.

Aktiivsust väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), määratuna Euroopa Farmakopöa kromogeensel meetodil. OCTANATE spetsiifiline aktiivsus on keskmiselt ≥ 100 RÜ /mg valgu kohta.

Ravim sisaldab ≤ 30 RÜ/ml von Willebrandi faktorit (VWF:RCo).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Külmkuivatatud pulber või sellest moodustunud murenev tükk on valge või kahvatukollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi või profülaktika patsientidel, kellel on

- A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori vaegus)
- omandatud VIII hüübimisfaktori vaegus
- hemofiilia VIII hüübimisfaktori vastaste antikehadega (inhibiitorid, vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hemofiilia ravis kogunud arsti järelvalve all.

Annustamine

Asendusravi annused ja kestvus sõltuvad VIII faktori vaeguse raskusastmest, verejooksu asukohast ja kaotatud vere kogusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatava VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), mis põhineb kehtival MTO (Maailma Tervishoiuorganisatsioon) standardil VIII faktorit sisaldavate ravimite kohta. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (inimese

normaalplasmaga võrreldes) või rahvusvahelistes ühikutes (rahvusvahelise standardi põhjal plasmas oleva VIII faktori kohta).

VIII faktori ühe rahvusvahelise toimeühiku (RÜ) aktiivsus vastab inimese normaalplasma ühes milliliitris sisalduva hüübimisfaktori aktiivsusele. VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb tähelepanekul, et 1 RÜ VIII faktorit kilogrammi kehakaalu kohta tõstab plasma VIII faktori aktiivsust 1,5...2%. Vajalik annus määratakse kindlaks järgmise skeemi abil:

Vajalik toimeühikute hulk = kehakaal (kg) x soovitud VIII faktori tõus (%) x 0,5

Hüübimisfaktorit sisaldava ravimi manustatav kogus ja manustamise sagedus tuleb alati läbi mõelda, arvestades ravimi kliinilist toimet iga konkreetse patsiendi puhul.

Järgmistel hemorraagilistel juhtudel ei tohiks VIII faktori aktiivsus langeda alla antud plasmaaktiivsuse taseme (% normaalsest) vastava ajavahemiku jooksul. Annustamiseks verejooksu juhtumite ja kirurgiliste protseduuride korral võib kasutada alljärgnevat tabelit:

Hemorraagia ulatus/ kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik VIII faktori tase (%)	Annustamissagedus (tunnid)/ ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihaste või suu verejooks	20...40	Manustamist korrata iga 12...24 tunni järel vähemalt üks päev kuni verejooks (millele viitab valu) on lakanud või ravi on andnud tulemusi.
Ulatuslik hemartroos, verejooks lihastesse või hematoom	30...60	Manustamist korrata iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või kauem kuni valu ja jõuetus on järele andnud.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Manustamist korrata iga 8...24 tunni järel kuni oht on möödas.
Kirurgilised protseduurid		
Väikesed, k.a hamba eemaldamine	30...60	Manustada iga 24 tunni järel, vähemalt üks päev, kuni ravi on andnud tulemusi.
Mahukad	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Manustamist korrata iga 8...24 tunni järel kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel ravida veel vähemalt 7 päeva, et säilitada VIII faktori aktiivsust tasemel 30%...60%

Ravikuuri vältel on soovitatav asjakohane VIII faktori taseme määramine, otsustamaks vajaliku annuse ja korduva manustamise sageduse üle. Eriti suurte kirurgiliste operatsioonide korral on oluline asendusravi efektiivsuse täpne jälgimine, kasutades hüübimisanalüüsi (plasma VIII faktori aktiivsuse määramine). Erinevate patsientide ravivastus VIII faktorile võib olla erinev, mistõttu paranemine *in vivo* ja erinev poolväärtusaeg.

Pikaajaliseks verejooksude profülaktikaks raskekujulise A-hemofiliaga patsientidel on tavaline annus 20...40 TÜ VIII faktorit kilogrammi kehakaalu kohta 2...3 päevaste vahedega. Mõningatel juhtudel, eriti nooremate patsientide puhul, võivad osutada vajalikuks lühemad manustamisintervallid või suuremad annused.

OCTANATE'i kasutamise kohta varem ravimata patsientidel (PUP, *previously untreated patients*) ei ole teostatud kontrollitud kliinilisi uuringuid; antikehade teket nendel patsientidel peab määrama asjakohase uuringuga (Bethesda test). Andmete ebapiisavuse tõttu ei soovitata OCTANATE'i varem ravimata patsientidele.

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori vastaste antikehade, nn inhibiitorite tekke suhtes. Kui ei saavutata soovitud VIII faktori aktiivsuse taset või kui verejooks sobiva annuse abil ei lakka, tuleb kontrollida VIII faktori inhibiitori olemasolu. Kui inhibiitorite kontsentratsioon vereplasmas on kõrge, võib ravi VIII faktoriga olla ebaefektiivne ja peab kaaluma teisi ravivõimalusi. Selliseid patsiente peavad ravima hemofiiliaravis kogenud arstid. Vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Lahustada ravim nagu kirjeldatud punktis 6.6. Ravimit peab manustama veenitee kaudu. Ei soovitata manustada kiiremini kui 2...3 ml/minutis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Sarnaselt teistele intravenoossetele valgupreparaatidele võivad tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Ravim sisaldab inimvalgu jääke, mis ei ole faktor VIII. Patsiente tuleb informeerida ülitundlikkuse esmastest märkidest, k.a. nahalööve, üldine urtikaaria, survetunne rinnus, hingeldus, madal vererõhk ja anafülaksia. Nende sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada, et patsient katkestaks kohe ravimi manustamise ja võtaks ühendust oma arstiga. Šoki ravi on tavapärane.
- Kirjanduses avaldatu põhjal eksisteerib seos VIII faktori inhibiitorite tekke ja allergiliste reaktsioonide vahel, mistõttu peab allergiliste reaktsioonide tekkimisel uurima inhibiitorite olemasolu. VIII faktori inhibiitoritega patsientidel on suurem risk anafülaksia tekkeks järgneva ravi korral VIII faktoriga. Järelikult peab VIII faktori esmakordne manustamine raviarsti otsuse kohaselt toimuma meditsiinilise järelevalve all, kus asjakohane meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni puhuks on saadaval.
- Neutraliseerivate antikehade, nn VIII faktori inhibiitorite moodustumine on A-hemofiiliaga patsientide ravi teadaolev komplikatsioon. Inhibiitorid on tavaliselt IgG tüüpi immuunglobuliinid VIII faktori prokoagulaatiivse toime vastu, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BU) 1 ml plasma kohta, määratuna modifitseeritud meetodil. VIII faktori vastaste antikehade tekke risk sõltub VIII faktori manustamisest, olles suurim esimesel 20 manustamispäeval. Harva tekivad VIII faktori vastased antikehad pärast esimesi 100 manustamispäeva. Inimese VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente peab kliiniliselt ja laboratoorsete uuringute vahendusel hoolikalt jälgima neutraliseerivate antikehade tekke suhtes (vt lõik 4.8).
- Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisega kaasneva infektsiooniohu preventiooniks rakendatavate standardmeetmete hulka kuuluvad doonorite valik, üksikannetuste ja plasmakogumite sõeluuringud spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja viiruste inaktivatsiooni/eemaldamise meetodite rakendamine tootmisprotsessis. Sellele vaatamata ei saa täielikult välistada haigusetkitajate võimalikku ülekannet inimverest valmistatud ravimitega. See hõlmab ka senitundmatuid või uusi viirusi ja teisi patogeene. Rakendatud meetmeid loetakse efektiivseks rasvkapsliga viiruste, nt HIV, HBV ja HCV ning rasvkapslita HAV suhtes. Rakendatavatel meetoditel võib olla piiratud efektiivsus rasvkapslita viiruste, nt parvoviirus B19 suhtes. Parvoviirus B19 võib olla ohtlik rasedatele (looteinfektsioon) ja immuunpuudulikkusega või intensiivistunud erütropoeesiga isikutele (nt hemolüütiline aneemia).
- Peab kaaluma inimplasmast valmistatud VIII faktoriga korduvalt/regulaarselt ravitavate patsientide asjakohast vaksineerimist hepatiit A ja B vastu.
- On tungivalt soovitatav, et iga kord kui OCTANATE'i manustatakse, talletatakse ravimi nimi ja partii number, säilitamiseks seost patsiendi ja ravimi partii vahel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese VIII hüübimisfaktori preparaatide ja teiste ravimite vahel ei ole teada koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

VIII hüübimisfaktori mõju reproduktiivsusele ei ole loomkatsetega uuritud. Kuna A-hemofiilia esineb naistel harva, puuduvad kogemused VIII faktori kasutamise kohta raseduse ajal ja imetamisperioodil, mistõttu tohib VIII faktorit manustada raseduse ajal ja imetamisperioodil ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

- Harva on täheldatud ülitundlikkust või allergilisi reaktsioone (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, süstekoha kõrvetus ja kipitus, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nahalööve, madal vererõhk, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, survetunne rinnus, kihelus, oksendamine, hingeldus), mis võivad mõnikord progresseeruda tõsiseks anafülaksiaks (k.a šokk).
- Väga harva on esinenud palavikku.
- A-hemofiiliaga patsientidel võivad tekkida antikehad (inhibiitorid) VIII faktori vastu. Olukord manifesteerub ebapiisava kliinilise ravivastusena. Selliste patsientide ravi on hemofiiliakeskuse pädevuses.

Organsüsteemi klass	Harv (<1/1000, >1/10000)	Väga harv (<1/10000, sh üksikjuhud)
Immuunsüsteemi häired	Ülidundlikkusreaktsioon	Anafülaktiline šokk
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	
Uuringud	VIII faktori vastased antikehad veres	

Viirusohutus vt lõik 4.4.

4.9 Üleannustamine

Ühestki üleannustamise juhtumist ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, ATC-kood: B02BD02.

VIII faktori/von Willebrandi faktori kompleks vereplasmas koosneb kahest molekulist, VIII hüübimisfaktorist ja von Willebrandi faktorist (vWF), millel mõlemal on erinevad füsioloogilised ülesanded. Pärast manustamist peaks VIII faktor seonduma patsiendi veres von Willebrandi faktoriga.

Vigastuse korral aktiveeritakse VIII faktor, mis koos aktiveeritud IX faktoriga kiirendab X faktori aktiveerumist. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Seejärel tekib trombiini toimel fibrinogeenist fibriin ja vigastuse kohale moodustub tromb (hüüve).

A-hemofiilia on soost sõltuv pärilik verehüübimishäire, mida põhjustab VIII faktori aktiivsuse vähenemine või puudus ja selle tõttu tekivad ulatuslikud verejooksud liigestesse, lihastesse või siseorganitesse spontaanselt, õnnetuse, trauma või kirurgilise operatsiooni tagajärjel. Asendusravi abil suurendatakse plasmas VIII hüübimisfaktori aktiivsust, korrigeerides sellega ajutiselt puuduva faktori defitsiidi ja vähendades kalduvust verejooksudele.

Kliinilises uuringus 15 kuni 6-aastase patsiendiga, ei tuvastatud vajadust annuse kohandamiseks lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Inimplasma VIII hüübimisfaktor on inimese vereplasma normaalne koostisosa ja toimib nagu endogeenne VIII faktor. Pärast ravimi manustamist veeni jääb 2/3...3/4 manustatud ravimist vereringesse. Saavutatud VIII faktori aktiivsus vereplasmas peaks olema 80...120% oodatud VIII faktori aktiivsusest. Plasmas VIII faktori aktiivsus väheneb vastavalt kahefaasilisele eksponentsiaalsele eliminatsioonikõverale. Esimeses faasis toimub jaotumine vereringe ja teiste kehavedelike vahel eliminatsiooni poolväärtusajaga 3...6 tundi. Sellele järgneb aeglasem faas poolväärtusajaga 8...20 tundi (keskmiselt 12 tundi), kus tõenäoliselt toimub VIII faktori äratarvitamine. See vastab tegelikule bioloogilisele poolväärtusajale.

OCTANATE farmakokineetikat on uuritud kahes erinevas uuringus, milles manustati ravimit vastavalt 10 ja 14 patsiendile:

	Paranemine (% x TÛ-1 x kg)	AUC*norm (% x h x TÛ- 1 x kg)	Poolväärtus- aeg (h)	MRT* (h)	Jaotus- ruumala (ml x h-1 x kg)
Uuring 1, n=10 Keskmine ± SD*	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Uuring 2, n=14 Keskmine ± SD*	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

AUC* = imendumiskõvera alune pindala

MRT* = keskmine organismis püsimise aeg

SD* = standardhälve

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olemasolevad toksikoloogilised andmed tri-n-butüülfosfaadi (TNBP) ja piiratud andmed polüsorbaat 80 (*Tween* 80) kohta, mida kasutatakse OCTANATE'i tootmisel, viitavad kõrvaltoimete ebatõenäosusele antud koguste puhul, mida patsient eeldatavasti saab. Nende reagentide manustamisel katseloomadele annuses, mis ületas mitmekordselt inimesel lubatud (kg kehakaalu kohta) ei täheldatud toksilist toimet. Kummalgi ainel ei täheldatud mutageenset mõju.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

- naatriumtsitraat,
- naatriumkloriid,
- kaltsiumkloriid,

- glütsiin.

Lahusti: süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega.

Tohib kasutada ainult ravimi pakendis olevaid või antud otstarbel kasutamiseks lubatud manustamiskomplekte, kuna inimese VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede injektiooni- või infusioonivahendite sisepinnale, põhjustades ravi ebaõnnestumise.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Valmistatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Kui külmiku mahutavus on piiratud, võib külmikus säilitada ainult kuivainepudelit; abivahendite pakendit ja süsteveett võib hoida toatemperatuuril.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OCTANATE'i tarnitakse kahest karbist koosneva, läbipaistva plastikribaga ühendatud pakendina.

Ühes karbis on süstelahuse pulber (500 RÜ või 1000 RÜ) viaalis (I tüüpi klaas) kloorbutüülkummist korgiga ja ärarebitava kattega sulguriga.

Teises karbis on 10 ml lahustit (süstevesi) viaalis (I tüüpi klaas), kloorbutüül- või broombutüülkummist korgiga ja ärarebitava kattega sulguriga.

Pakend sisaldab veel järgmisi abivahendeid nõuetekohaseks manustamiseks:

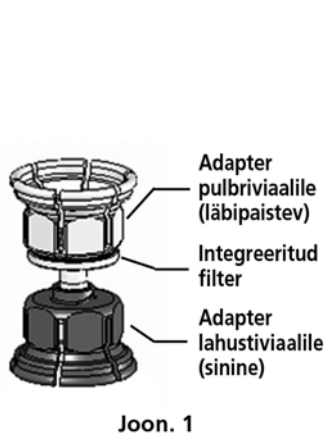
- 1 ühekordselt kasutatav süstal
- 1 ülekandekomplekt (Mix2Vial™)
- 1 infusioonikomplekt (libliknõel)
- 2 alkoholilapikest

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

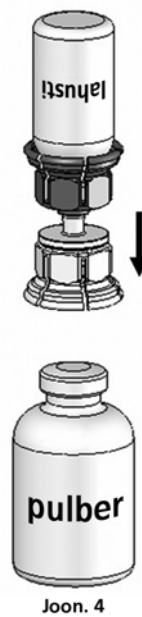
- Lugege kogu juhist ja järgige seda hoolikalt!
- Ärge kasutage Octanate't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendile.
- Alljärgnevalt kirjeldatud protseduuri vältel peab säilitama steriilsust!
- Süstlas olev lahus peab olema selge või kergelt pärlendav. Ärge manustage lahust, mis on hägune või sisaldab osakesi.
- Valmis süstelahus tuleb kohe ära kasutada, et vältida mikroobset saastumist.
- Kasutage ainult kaasasolevat manustamiskomplekti. Teiste süste-/infusioonivahendite kasutamine võib põhjustada täiendavaid riske ja ravi ebaõnnestumist.

Juhised süstelahuse valmistamiseks

1. Ärge kasutage ravimit, mis on äsja külmkapist võetud. Laske lahustil ja pulbril avamata vialides soojeneda toatemperatuurini.
2. Eemaldage kaaned pulbriviaalilt ja lahustiviaalilt ning desinfitseerige kummikorgid ühega kaasasolevatest alkoholilapikestest.
3. Mix2Vial™ on kujutatud joonisel 1. Asetage lahustiviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke Mix2Vial™ ja pöörake sinine ots allapoole. Asetage Mix2Vial™ sinine osa lahustiviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonised 2 ja 3).



4. Asetage pulbriviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke lahustiviaal koos sellele kinnitatud Mix2Vial™-ga ja pöörake lahustiviaal põhjaga ülespidi. Asetage Mix2Vial™ läbipaistev osa pulbriviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonis 4). Lahusti voolab ise pulbriviaali.



5. Jättes mõlemad vialid kinnitatuks, keerutage õrnalt pulbriviali kuni pulber on lahustunud. Lahustumine kestab toatemperatuuril vähem kui 10 minutit. Valmistamise käigus võib moodustuda pisut vahtu. Keerake Mix2Vial™ kahes eri osas lahti (Joonis 5). Vaht kaob.

Kõrvaldage tühi lahustivial koos sellele kinnituva Mix2Vial™ sinise osaga.

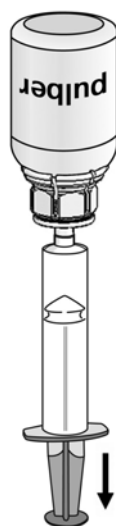


Joon. 5

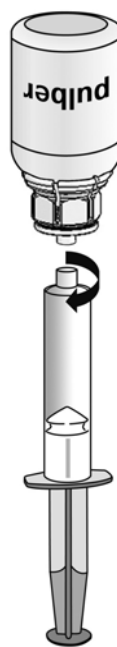
Süstimisjuhised

Ettevaatusabinõuna peab patsiendil mõõtma pulsisagedust enne manustamist ja süstimise ajal. Kui pulsisagedus märgatavalt tõuseb, tuleb süstimiskiirust aeglustada või peatada manustamine lühikeseks ajaks.

1. Kinnitage süstal Mix2Vial™ läbipaistva osa külge. Keerake vialal põhjaga ülespidi ja tõmmake lahus süstlasse (Joonis 6). Süstlas olev lahus peab olema selge või kergelt pärlendav. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, fikseerige kindlalt süstlakolb (hoides süstalt suunaga alla) ja eemaldage süstal Mix2Vial™ küljest (Joonis 7). Kõrvaldage tühi vial koos sellele kinnituva Mix2Vial™ läbipaistva osaga.



Joon. 6



Joon. 7

2. Puhastage valitud süstekoht teise kaasasoleva alkoholilapikesega.
3. Kinnitage kaasasolev süstenõel süstla külge.
4. Punkteerige süstenõelaga valitud veeni. Kui te kasutasite žgutti veeni esiletoomiseks, siis eemaldage žgutt enne, kui hakkate OCTANATE' t süstima.

Verd ei tohi voolata süstlasse, sest võivad tekkida fibriinhüübed.

5. Süstige lahus veeni aeglaselt, mitte kiiremini kui 2...3 ml/min.

Kui te kasutate manustamiskorra kohta rohkem kui ühte OCTANATE viaali, võite kasutada sama süstalt ja süstenõela. Mix2VialTM on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata jäänud lahus ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Octapharma Nordic AB
S112 75 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

OCTANATE 500: 398702
OCTANATE 1000: 398802

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 4.10.2002
Müügiloa uuendamise kuupäev: 29.10.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2013