

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Haemate 250 IU FVIII/600 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Haemate 500 IU FVIII/1200 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Haemate 1000 IU FVIII/ 2400 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Haemate 250 IU FVIII/600 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU ihmisen hyytymistekijää VIII (FVIII) ja 600 IU ihmisen von Willebrand –tekijää (vWF).

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 5 ml:lla liuotinta, liuos sisältää 50 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII ja 120 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää.

Haemate 500 IU FVIII/1200 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU ihmisen hyytymistekijää VIII (FVIII) ja 1200 IU ihmisen von Willebrand –tekijää (vWF).

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 10 ml:lla liuotinta, liuos sisältää 50 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII ja 120 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää.

Haemate 1000 IU FVIII/ 2400 IU VWF injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU ihmisen hyytymistekijää VIII (FVIII) ja 2400 IU ihmisen von Willebrand –tekijää (vWF).

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 15 ml:lla liuotinta, liuos sisältää 66,6 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII ja 160 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää.

Hyytymistekijä VIII:n teho (IU) on määritetty Euroopan farmakopean kromogeenimäärityksellä. Haematen spesifinen FVIII -aktiivisuus on noin 2-6 IU FVIII/mg proteiinia.

Von Willebrand -tekijän teho (IU) mitataan ristosestiinikofaktorin aktiivisuuden mukaan (VWF:RCo) verrattuna voimassa oleviin von Willebrand -kofaktorikonsentraattien WHO-standardeihin. Haematen spesifinen vWF-aktiivisuus on noin 5-17 IU vWF:RCo/mg proteiinia.

Haemate on valmistettu ihmislouputtajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Natrium

Haemate 250 IU FVIII/600 IU VWF sisältää natriumia noin 113 mmol/l (2,6 mg/ml).

Haemate 500 IU FVIII/1200 IU VWF sisältää natriumia noin 113 mmol/l (2,6 mg/ml).

Haemate 1000 IU FVIII/ 2400 IU VWF sisältää natriumia noin 150 mmol/l (3,5 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista. Liuotin on väritöntä ja kirkasta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Von Willebrandin tautia (VWD) sairastavien verenvuotojen hoito ja ehkäiseminen, kun desmopressiinihoito (DDAVP) ei ole riittävä tai se on vasta-aiheinen.

A-hemofiliaa sairastavien (perinnöllinen hyytymistekijä VIII:n puutos) verenvuotojen hoito ja ehkäiseminen.

Valmistetta voidaan käyttää hankinnaisen hyytymistekijä VIII:n puutoksen hoitoon.

Hyytymistekijä VIII -vasta-ainepotilaiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Von Willebrandin taudin (VWD) ja A-hemofilian hoito tulee aloittaa veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Von Willebrandin tauti:

Annoksen laskemisessa on tärkeää käyttää erityisesti VWF:RCo:lle määritettyä IU-määrää.

1 IU VWF:RCo:a kehon painokiloa kohden kohottaa plasman VWF:RCo:n aktiivisuutta 2 %:lla (0,02 IU/ml) normaaliin aktiivisuuteen verrattuna.

VWF:RCo:n tavoitepitoisuus on > 0,6 IU/ml (60 %) ja FVIII:C:n tavoitepitoisuus on > 0,4 IU/ml (40 %).

Hemostaasin saavuttamiseen suositellaan tavallisesti painoon suhteutettua annostusta 40–80 IU/kg von Willebrand -tekijää (VWF:RCo) ja 20–40 IU/kg hyytymistekijä VIII:aa (FVIII:C).

Von Willebrand -tekijähoitoa aloitettaessa voidaan tarvita annosta 80 IU/kg, etenkin tyyppiin 3 von Willebrandin tautia sairastavilla. Nämä potilaat voivat tarvita suurempia annoksia riittävän pitoisuuden ylläpitämiseksi kuin von Willebrandin taudin muita tyyppiä sairastavat.

Verenvuodon ennaltaehkäisy leikkausten ja vakavien vammojen yhteydessä:

Voimakkaan verenvuodon estämiseksi leikkausten yhteydessä tai niiden jälkeen, valmisteen anto on aloitettava 1–2 tuntia ennen kirurgista toimenpidettä.

Infuusio toistetaan riittävällä annostuksella 12–24 tunnin välein. Annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan kliinisestä tilasta, verenvuodon tyypistä ja vaikeusasteesta sekä VWF:RCo- että FVIII:C-pitoisuuksista.

Pitkäkestoinen hoito hyytymistekijä VIII:aa sisältävällä von Willebrand -valmisteella voi johtaa FVIII:C-pitoisuuden liialliseen suurenemiseen. Kun hoito on kestänyt 24–48 tuntia, annoksen pienentämistä ja/tai antovälin pidentämistä on harkittava FVIII:C-pitoisuuden hallitsemattoman suurenemisen välttämiseksi.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden annostus määräytyy painon perusteella noudattaen yleisesti ottaen samoja peruseriaatteita kuin aikuisten annostus. Antotiheys tulee määrittää yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan.

A-hemofilia

Hoidon seuranta

Hoidon aikana on aiheellista määrittää hyytymistekijä VIII:n pitoisuudet asianmukaisella tavalla ja hyödyntää tietoja annettavan annoksen ja toistettujen infuusioiden antotiheyden valinnassa. Potilaan vaste hyytymistekijä VIII -valmisteseen saattaa vaihdella yksilöllisesti, joten *in vivo* saavutettavat saantopitoisuudet ja puoliintumisajat vaihtelevat. Painoon perustuvaa annosta on mahdollisesti muutettava ali- tai ylipainoisilla potilailla. Etenkin suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on välttämätöntä seurata korvaushoitoa tarkoin hyytymistekijäanalyysillä (plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuuden määrittämisellä).

Potilaita on seurattava hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden muodostumisen varalta. Ks. myös kohta 4.4.

Annostus ja korvaushoidon pituus riippuvat hyytymistekijä VIII:n puutoksen vaikeusasteesta, verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annoksen laskemisessa on tärkeää käyttää erityisesti FVIII:C:lle määritettyä IU-määrää.

Annosteltavien tekijä VIII -yksiköiden määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia voimassa olevaan tekijä VIII -valmistee koskevaan WHO:n konsentraattistandardiin. Tekijä VIII -aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (verrattuna normaaliin ihmisplasmaan) tai mieluiten kansainvälisinä yksikköinä (verrataan plasman tekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi IU hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Tarvittavan hyytymistekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemukseen, että 1 IU hyytymistekijä VIII:aa kehon painokiloa kohden lisää hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta plasmassa noin 2 % (0,02 IU/ml) tavanomaiseen aktiivisuuteen nähden. Tarvittava annos määritellään seuraavan laskukaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = paino (kg) x hyytymistekijä VIII:n haluttu lisäys (IU/ml) x 50.

Annos ja antoväli tulee määritellä kussakin tapauksessa yksilöllisesti kliinisen vasteen perusteella.

Seuraavassa mainittujen verenvuotosairauksien yhteydessä plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ei saa pienentyä mainittua aktiivisuutta pienemmäksi (IU/ml) kyseisenä ajanjaksona. Seuraavaa taulukkoa voidaan pitää suuntaa-antavana ohjeena annostuksen määrittämisessä verenvuotajaksojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Verenvuodon aste / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tarvittava hyytymistekijä VIII -pitoisuus (IU/ml)	Antoväli (tuntia) / hoidon kesto (vrk)
Verenvuoto Varhaisvaiheen hemartroosi, lihaksen tai suun verenvuoto	0,20–0,40	Toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan, kunnes verenvuoto on kivun perusteella lakannut tai vuotokohta on parantunut.
Vaikeampi hemartroosi, lihaksen verenvuoto tai hematooma	0,30–0,60	Toistetaan infuusio 12–24 tunnin välein 3–4 vuorokauden ajan tai pidempään, kunnes kipu ja äkillinen liikerajoitus ovat hävinneet.

Henkeä uhkaavat verenvuodot	0,60–1,00	Toistetaan infuusio 8–24 tunnin välein, kunnes hengenvaara on ohi.
Leikkaushoito		
Pienemmät toimenpiteet, esim. hampaan poisto	0,30–0,60	Infuusio 24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan, kunnes haava on parantunut.
Suuremmat toimenpiteet	0,80–1,00 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Toistetaan infuusio 8–24 tunnin välein, kunnes haava paranee riittävästi, sen jälkeen hoitoa annetaan vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:ssa (0,30–0,60 IU/ml).

Estohoito

Pitkäkestoisessa verenvuodon estohoidossa, vaikeaa A-hemofiliaa sairastaville potilaille tavanomainen annos on 20–40 IU:ä hyytymistekijä VIII:aa painokiloa kohden (IU/kg) 2–3 päivän välein. Tietyissä tapauksissa, etenkin nuorten potilaiden hoidossa, lyhyempi antoväli tai suurempi annos saattaa olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Haematen annostuksesta lapsille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Antotapa

Laskimoon.

Valmista liuos, kuten kohdassa 6.6 kuvataan. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos lämmitetään huoneen- tai kehonlämpöiseksi ennen sen antamista. Liuos on käytettävä välittömästi ruiskuun vetämisen jälkeen. Liuos ruiskutetaan hitaasti laskimoon nopeudella, joka tuntuu potilaasta miellyttävältä.

Suuret määrät liuosta on annettava potilaalle infuusiona. Useista injektiopulloista valmiiksi saatettu liuos siirretään tällöin sopivaan infuusiopussiin tai infuusiopumppuun.

INJEKTIO-/INFUSIONOPEUS SAA OLLA ENINTÄÄN 4 ML MINUUTISSA. POTILAAN TILAA ON SEURATTAVA VÄLITTÖMÄSTI ILMENEVIEN REAKTIOIDEN VARALTA. JOS POTILAALLE ILMAANTUU MAHDOLLISESTI HAEMATEN ANTOON LIITTYVÄ REAKTIO, INFUSIONOPEUTTA ON HIDASTETTAVA TAI INFUSIO KESKEYTETTÄVÄ POTILAAN KLIINISEN TILAN MUKAAN (KS. MYÖS KOHTA 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Yliherkkyys

Allergistyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilasta on neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö heti ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmaantuu. Potilaalle on kerrottava yliherkkyysreaktion varhaisoireet, kuten nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristuksen tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Sokin kehittyessä on annettava sokin yhteydessä tavanomaisesti annettavaa perushoitoa.

Haemate 250 IU FVIII/600 IU VWF sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Haemate 500 IU FVIII/1200 IU VWF sisältää 26 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 1,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Haemate 1000 IU FVIII/2400 IU VWF sisältää 52,5 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 2,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Von Willebrandin tauti

Tromboembolisten tapahtumien riski, keuhkoembolia mukaan lukien, on olemassa etenkin jos potilaalla on kliinisesti tiedossa olevia tai laboratoriotulosten tuloksissa ilmi tulleita riskitekijöitä (esim. perioperatiiviset jaksot ilman tromboosiprofylaksiaa, potilas ei nouse jalkeille pian leikkauksen jälkeen, huomattava ylipaino, yliannostus, syöpä). Riskiryhmään kuuluvien potilaiden vointia on siksi seurattava tromboosin varhaisten merkkien havaitsemiseksi. Laskimotromboemolian estohoito on aloitettava voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti.

VWF-valmisteilla pitkäkestoisesti annettu hoito voi aiheuttaa FVIII:C-pitoisuuden liiallista suurenemista. Jos potilas saa FVIII:a sisältäviä VWF-valmisteita, plasman FVIII:C-pitoisuutta on seurattava, jotta voidaan välttää pitkäaikaiset liian suuret pitoisuudet plasmassa, koska ne voivat suurentaa tromboosiriskiä. Tromboosia ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava.

Von Willebrandin tautia, etenkin tyyppi 3:a, sairastaville voi kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita. Jos odotettuja plasman VWF:RCo-pitoisuuksia ei saavuteta tai verenvuotoa ei saada hallintaan tavanomaisilla annoksilla, on tutkittava VWF-vasta-aineiden kehittyminen laboratoriotulosten avulla. Jos potilaalle on kehittynyt suuria määriä VWF-vasta-aineita, hoito ei ehkä tehoa ja on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja.

A-hemofilia

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määritystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta säilyy koko elämän; riski on tosin melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos inhibiittorien titteri on alhainen kuin jos potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotulosten avulla. 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 terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Kardiovaskulaaritapahtumat

Jos potilaalla on entuudestaan kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, F VIII -korvaushoito saattaa suurentaa kardiovaskulaaririskiä.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetri on tarpeen, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrikohdan tromboosin riski.

Virusturvallisuus

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden yhteydessä noudatetaan vakioituja toimenpiteitä, kuten verenluovuttajien valinta, tiettyjen infektiomerkkiaineiden testaaminen jokaisesta luovutetusta veriyksiköstä ja plasmapoolista, tartuntojen siirtymisen estämiseksi. Valmistukseen kuuluu myös virusten inaktivointi/eliminointi osana valmistusprosessia. Tästä huolimatta tarttuvien tautien siirtymistä ei voida sulkea täysin pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettua lääkevalmistetta. Tämä koskee myös uusia, tähän saakka tuntemattomia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV) sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen (HAV).

Toimenpiteet saattavat tehotta vain rajoitetusti vaipattomiin viruksiin, kuten B19-parvovirukseen. Parvovirus B19 -infektiot voivat olla vakavia raskaana oleville naisille (sikiön infektio) sekä immuunipuutosta sairastaville tai veren punasolujen liiallisen tuotannon (esim. hemolyyttisen anemian) yhteydessä.

Ihmisen plasmasta valmistettuja hyytymistekijä VIII-/vWF-valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

VWF:n ja F-VIII:n yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Haemate-valmisteella ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä.

Von Willebrandin tauti

Raskauden aikaisesta Von Willebrandin taudin hoidosta on kokemusta vain rajoitetusti. Kun lääkettä käytettiin hyväksytyyn VWF-korvaushoidon indikaatioon ja hoidon seuranta oli suositusten mukaista, vahingollisia vaikutuksia raskautta tai sikiön/vastasyntyneen terveyttä kohtaan ei havaittu.

A-hemofilia

Koska A-hemofilia on harvinainen naisilla, tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole kokemusta.

Haemate-hoitoa tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haemate-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haemate-hoidon aikana aikuisilla ja nuorilla saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia: yliherkkyyss- tai allergiset reaktiot, tromboemboliset tapahtumat ja kuume. Potilaalle saattaa lisäksi kehittyä vasta-aineita hyytymistekijälle VIII ja von Willebrand -tekijälle.

Haittavaikutustaulukko

Seuraava taulukko on laadittu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRAn luokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyyden luokitus
Veri- ja imukudos	Hypervolemia Hemolyysi Tekijä vWF: n inhibitio Tekijä VIII:n inhibitio	Tuntematon Tuntematon Hyvin harvinainen Melko harvinainen (PTP)* Hyvin yleinen (PUP)*
Yleiset oireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (allergiset reaktiot)	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	Tromboosi Tromboemboliset tapahtumat	Hyvin harvinainen Hyvin 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.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos

Tarvittaessa hyvin suuria annoksia tai tiheää antoa, jos potilaalla on vasta-aineita, tai annettaessa hoitoa ennen leikkausta tai sen jälkeen, potilaita on seurattava hypervolemian merkkien ilmaantumisen varalta. Veriryhmiin A, B ja AB kuuluvia potilaita on lisäksi seurattava intravasaaalisen hemolyysin ja/tai pienenevien hematokriittiarvojen merkkien varalta.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu kuumetta.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysreaktioita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttava tunne tai kirvely antopaikassa, vilunväreet, kasvojen tai kaulan punoitus, nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, alhainen verenpaine, letargia, pahoinvointi, rauhattomuus, takykardia, painon tunne rinnassa, pistelyn tunne, oksentelu, hengityksen vinkuminen) on havaittu hyvin harvinaisina tapauksina ja tietyissä tilanteissa nämä reaktiot voivat kehittyä vakavaksi anafylaksiaksi (johon voi liittyä sokki).

Von Willebrandin tauti

Veri ja imukudos

Von Willebrandin tautia, etenkin tyyppi 3:a, sairastaville voi hyvin harvoin kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostuminen voidaan havaita riittämättömästä kliinisestä vasteesta. Tällaiset vasta-aineet saostuvat ja voivat aiheuttaa samanaikaisia anafylaktisia reaktioita. Siksi potilailta, joilla ilmenee anafylaktinen reaktio, tulisi tutkia vasta-ainemuodostus.

Tällaisissa tapauksissa on otettava yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Verisuonisto

Potilaalla on hyvin harvoin tromboosien muodostumisen/tromboembolisten tapahtumien riski (keuhkoembolia mukaan lukien).

Plasman pitkäaikaiset liian suuret FVIII:C-pitoisuudet voivat aiheuttaa tromboosiriskin suurentumista VWF-valmisteita saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

A-hemofilia

Veri ja imukudos

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

Tiedot virusturvallisuudesta, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintyvyys, luonne ja vaikeusaste ovat oletettavasti samanlaiset kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisen hyytymistekijä VIII:n tai von Willebrand -tekijän yliannostuksesta ei aiheudu tunnettuja oireita. Tromboosiriskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois erittäin suuren annoksen yhteydessä, etenkin jos on käytetty VWF-valmistetta, jonka FVIII-pitoisuus on suuri.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren hyytymistekijät, von Willebrand -tekijän ja hyytymistekijä VIII:n yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: B02BD06

Von Willebrand -tekijä

Haemate vaikuttaa samalla tavoin kuin luontaisesti esiintyvä von Willenbrand -tekijä.

Von Willebrand -tekijä toimii paitsi hyytymistekijä VIII:n suoja proteiinina myös trombosyyttiadheesion välittäjäaineena verisuonivaurion alueella, mutta sen tärkein vaikutus kohdistuu trombosyyttiagregaatioon.

VWF:n antaminen korjaa hemostaasin poikkeavuuksia VWF-puutosta sairastavilla potilailla kahdella tavalla:

- VWF palauttaa trombosyyttiadheesion verisuonen subendoteeliin verisuonen vaurioituneissa kohdissa (koska se sitoutuu sekä verisuonen subendoteeliin että trombosyyttikalvoon) ja saa aikaan primäärin hemostaasin, mikä voidaan havaita vuotoajan lyhenemisenä. Tämä vaikutus on välitön ja johtuu suurelta osin suurimolekyylisen VWF-multimeerin suuresta pitoisuudesta.
- VWF saa aikaan VWF:ään liittyvän FVIII:n-puutoksen viivästyneen korjautumisen. Laskimoon annettu VWF sitoutuu endogeeniseen FVIII:aan (jota potilaassa tavallisesti muodostuu) ja tämän tekijän stabiloitumisen avulla vältetään sen nopea hajoaminen. Tämän perusteella puhtaan VWF:n (VWF-valmiste, jossa pieni FVIII-pitoisuus) antaminen palauttaa FVIII:C-pitoisuuden normaaliksi toissijaisena vaikutuksena, joka ilmaantuu hieman viivästyneenä ensimmäisen infuusion jälkeen.

FVIII:C:tä sisältävän VWF-valmisteen antaminen sitä vastoin palauttaa FVIII:C-pitoisuuden normaaliksi heti ensimmäisen infuusion jälkeen.

Hyytymistekijä VIII

Haemate vaikuttaa samalla tavoin kuin luontaisesti esiintyvä FVIII.

Hyytymistekijä VIII/von Willebrand -tekijäkompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII:sta ja von Willebrand -tekijästä), joilla on erilaiset fysiologiset tehtävät. Infuusioita essa hemofiliapotilaalle, hyytymistekijä VIII sitoutuu potilaan verenkierrassa von Willebrand -tekijään.

Aktivoitu hyytymistekijä VIII vaikuttaa aktivoitun hyytymistekijä IX:n kofaktorina ja nopeuttaa tekijä X:n aktivoitumista. Aktivoitu tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi, jolloin hyytymä voi muodostua.

A-hemofilia on sukupuoleen liittyvästi periytyvä hyytymisjärjestelmän sairaus, joka aiheutuu hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden vajauksesta. Tämä johtaa voimakkaisiin verenvuotoihin nivelissä, lihaksissa tai sisäelimeissä joko spontaanina verenvuotona tai vamman, kuten onnettomuuden, tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoito suurentaa plasman hyytymistekijä VIII-pitoisuutta ja tekee hyytymistekijä VIII -puutoksen tilapäisen korjaamisen mahdolliseksi ja vähentää verenvuototaipumuksia.

On huomattava, että vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) ei ole vertailukelpoinen eri faktorikonsentraattien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Von Willebrand -tekijä

Haematen farmakokineetiikkaa on tutkittu 28 VWD-potilaalla (tyyppi 1 n = 10, tyyppi 2A n = 10, tyyppi 2M n = 1, tyyppi 3 n = 7), kun verenvuotoja ei ilmennyt. VWF:RCo:n terminaalisen puoliintumisaajan mediaani (kaksitilamalli) oli 9,9 tuntia (vaihteluväli: 2,8–51,1 tuntia). Inertiaalisen puoliintumisaajan mediaani oli 1,47 tuntia (vaihteluväli: 0,28–13,86 tuntia). VWF:RCo-aktiivisuuden *in vivo*-saannon mediaani oli 1,9 (IU/dl)/(IU/kg) [vaihteluväli: 0,6–4,5 (IU/dl)/(IU/kg)]. AUC-arvon mediaani oli 1664 IU/dl × tunti (vaihteluväli: 142–3846 IU/dl × tunti), keskiviivymän mediaani (median residence time, MRT) oli 13,7 tuntia (vaihteluväli: 3,0–44,6 tuntia) ja puhdistuman mediaani oli 4,81 ml/kg/tunti (vaihteluväli: 2,08–53,0 ml/kg/tunti).

Plasman VWF:n huippupitoisuus saavutettiin tavallisesti noin 50 minuuttia injektion jälkeen. FVIII:n huippupitoisuus saavutettiin 1–1,5 tuntia injektion jälkeen.

Hyytymistekijä VIII

Laskimoon annettuna tekijä VIII (FVIII:C) -aktiivisuus lisääntyy nopeasti. Sen jälkeen aktiivisuus vähenee ensin nopeasti ja väheneminen hidastuu myöhemmin. A-hemofiliaa sairastavilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että puoliintumisaika on 12,6 tuntia (mediaani) ja vaihteluväli on 5,0–27,7 tuntia ja FVIII:n kokonaissaanto *in vivo* oli 1,73 IU/dl per IU/kg (0,5–4,13). Keskiviipymän mediaani oli 19,0 tuntia (vaihteluväli: 14,8–40,0 tuntia), AUC-arvon mediaani oli 36,1 (% × tunti)/(IU/kg) (vaihteluväli: 14,8–72,4 (% × tunti)/(IU/kg) ja puhdistuman mediaani oli 2,8 ml/kg/tunti (vaihteluväli: 1,4–6,7 ml/kg/tunti).

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavissa alle 12-vuotiaista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saatavissa olevat prekliiniset tiedot, akuutti kerta-annoksen jälkeinen toksisuus ja paikallisen siedettävyyden tutkimukset eivät viittaa erityisiin riskeihin ihmisellä niiden riskien lisäksi, jotka on jo mainittu muissa valmisteyhteenvedon osissa. Haematella ei ole tehty toistuvan annostelun toksisuutta koskevia tutkimuksia, sillä ihmisen heterologista proteiinia vastaan muodostuu vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Ihmisen albumiini

Glysiini

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (pH-arvon säätöön).

Liuetin: Injektionesteisiin käytettävä vesi 5 ml, 10 ml tai 15 ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, laimentimien tai liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.1.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Haematen käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ja käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa ellei käyttövalmiiksi sekoittamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Liuos on käytettävä välittömästi ruiskuun vetämisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine:

250 IU: Injektiopullo väritöntä lasia, tyyppi I, kumitulppa (lateksiton), alumiinisineti ja muovikorkki (flip-off).

500 ja 1000 IU: Injektiopullo väritöntä lasia, tyyppi II, kumitulppa (lateksiton), alumiinisineti ja muovikorkki (flip-off).

Liutin:

Injektiopullo väritöntä lasia, tyyppi I, kumitulppa (lateksiton), alumiinisineti ja muovikorkki (flip-off).

Pakkauskoko:

250 IU hyytymistekijä VIII:a / 600 IU von Willebrand -tekijää: 1 x (kuiva-aine ja 5 ml liuotinta)

500 IU hyytymistekijä VIII:a / 1200 IU von Willebrand -tekijää: 1 x (kuiva-aine ja 10 ml liuotinta)

1000 IU hyytymistekijä VIII:a / 2400 IU von Willebrand -tekijää: 1 x (kuiva-aine ja 15 ml liuotinta)

Rasian (250 IU FVIII / 600 IU VWF) sisältö:

- 1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta
- 1 injektiopullo, joka sisältää liuotinta (5 ml)
- 1 siirtosetti, jossa suodatin 20/20

Annostelutarvikkeet (sisärasia):

- 1 kertakäyttöruisku, 5 ml
- 1 injektiosetti
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 laastari

Rasian (500 IU FVIII / 1200 IU VWF) sisältö:

- 1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta
- 1 injektiopullo, joka sisältää liuotinta (10 ml)
- 1 siirtosetti, jossa suodatin 20/20

Annostelutarvikkeet (sisärasia):

- 1 kertakäyttöruisku, 10 ml
- 1 injektiosetti
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 laastari

Rasian (1000 IU FVIII / 2400 IU VWF) sisältö:

- 1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta
- 1 injektiopullo, joka sisältää liuotinta (15 ml)
- 1 siirtosetti, jossa suodatin 20/20

Annostelutarvikkeet (sisärasia):

- 1 kertakäyttöruisku, 20 ml
- 1 injektiosetti
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 laastari

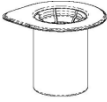
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

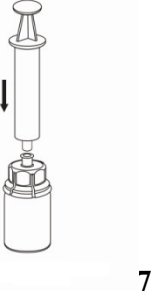


Liuksen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista. Suodattamisen/ruiskuun vetämisen jälkeen (ks. alla), mutta ennen antoa, liuos on tarkistettava silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värjäytymiä. Vaikka käyttövalmiiksi sekoittamisessa seurattaisiin ohjeita tarkoin, liuokseen saattaa jäädä hiukkasia tai partikkeleita. Mix2Vial-laitteen suodatin poistaa kaikki nämä hiukkaset. Suodatus ei vaikuta annoksen laskemiseen. Älä käytä liuosta, jos se on edelleen sameaa tai siinä on hiukkasia tai partikkeleita nähtävissä vielä suodatuksen jälkeen.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja ruiskuun vetäminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Liuoksen sekoittaminen käyttövalmiiksi ja ruiskun täyttäminen

Lämmitä liuos huoneenlämpöiseksi. Poista muovikorkki sekä kuiva-aine- että liuotinpullosta. Pyyhi kumitulppien pinnat antiseptisellä liuksella ja anna niiden kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.

 <p>1</p>	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suljin auki. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Aseta liuotinpullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota pullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial-läpipainopakkaus ja paina sinisen sovittimen kärki suoraan alas liuotinpullon korkin läpi.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Poista varovasti Mix2Vial-laitteen läpipainopakkaus pitämällä kiinni reunasta ja vetämällä kohtisuoraan ylöspäin. Katso, että poistat vain läpipainopakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle ja kovalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja paina läpinäkyvän sovittimen kärki suoraan alas kuiva-ainepullon korkin läpi. Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Ota toisella kädellä ote Mix2Vial-laitteen osasta, johon kuiva-ainepullo on kiinnitetty, ja toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen osasta, johon liuotinpullo on kiinnitetty, ja kierrä laite varovasti irti kahteen osaan varoen vaahdon muodostumista. Hävitä liuotinpullo ja siinä kiinni oleva sininen Mix2Vial-osa.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Pyöritä varovasti kuiva-ainepulloa, jossa on läpinäkyvä sovitin, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista pulloa.</p>

	<p>7. Vedä tyhjään steriiliin ruiskuun ilmaa. Ruisku kiinnitetään Mix2Vial-laitteeseen Luer Lock -liittimen avulla, kun kuiva-ainepullo on pystyasennossa. Ruiskuta ilma pulloon.</p>
	<p>8. Kun ruiskun mäntä on sisään painettuna, käännä pullo (sekä laite että ruisku) ylösalaisin. Vedä liuosta ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
	<p>9. Kun kaikki liuos on siirtynyt ruiskuun, ota ote ruiskusta (pidä ruiskua mäntä alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin ruiskusta.</p>

Anna liuos välittömästi (ks. kohta 4.2 Antotapa). Tarkista, ettei täyteen ruiskuun tule verta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D-35041 Marburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 IU/600 IU ja 500 IU/1200 IU: 23502
1000 IU/2400 IU: 23504

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.4.2008, 3.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Haemate 250 IE FVIII/600 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning
Haemate 500 IE FVIII/1200 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning
Haemate 1000 IE FVIII/2400 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Haemate 250 IE FVIII/600 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (FVIII) och 600 IE human von Willebrand faktor (VWF).

Efter rekonstituering med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 IE/ml FVIII och 120 IE/ml VWF.

Haemate 500 IE FVIII/1200 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (FVIII) och 1200 IE human von Willebrand faktor (VWF).

Efter rekonstituering med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 IE/ml FVIII och 120 IE/ml VWF.

Haemate 1000 IE FVIII/2400 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (FVIII) och 2400 IE human von Willebrand faktor (VWF).

Efter rekonstituering med 15 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 66,6 IE/ml FVIII och 160 IE/ml VWF.

FVIII-aktiviteten (IE) bestäms enligt den europeiska farmakopéns kromogena assay. Den specifika FVIII-aktiviteten för Haemate är cirka 2-6 IE FVIII/mg protein.

VWF-aktiviteten (IE) mäts i ristocetin cofaktor aktivitet (VWF:RCo) i jämförelse med gällande internationella WHO-standard för von Willebrandfaktor-koncentrat. Den specifika aktiviteten för Haemate är cirka 5-17 IE VWF:RCo/mg protein.

Haemate tillverkas från donerad human plasma.

Hjälpämnen med känd effekt: Natrium

Haemate 250 IE FVIII/600 IE VWF innehåller natrium cirka 113 mmol/l (2,6 mg/ml).

Haemate 500 IE FVIII/1200 IEU VWF innehåller natrium cirka 113 mmol/l (2,6 mg/ml).

Haemate 1000 IE FVIII/2400 IEU VWF innehåller natrium cirka 150 mmol/l (3,5 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt pulver och klar, färglös spädningsvätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med von Willebrands sjukdom (VWD) där behandling med desmopressin (DDAVP) ej är tillräcklig eller kontraindicerad.

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

Produkten kan användas vid förvärvad faktor VIII-brist.

Behandling av patienter med antikroppar mot faktor VIII.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen av VWD eller hemofili A bör initieras av en läkare med erfarenhet av koagulationsproblem.

Dosering

von Willebrands sjukdom:

För behandling av von Willebrands sjukdom ska dosen beräknas med hänsyn till VWF:RCo.

Administreringen av 1 IE VWF:RCo per kg kroppsvikt kan förväntas öka aktiviteten av VWF:RCo i cirkulationen med cirka 2 % (0,02 IE/ml) av den normala aktiviteten.

En nivå på > 0,6 IE/ml (60 %) VWF:RCo och > 0,4 IE/ml (40 %) FVIII:C bör uppnås.

Vanligtvis rekommenderas 40–80 IE/kg von Willebrandfaktor (VWF:RCo) och 20–40 IE/kg kroppsvikt FVIII:C för att uppnå hemostas.

En initial dos på 80 IE/kg von Willebrandfaktor kan krävas, särskilt hos patienter med von Willebrands sjukdom typ 3. Dessa patienter kan fordra högre doser än patienter med annan typ av von Willebrands sjukdom för att bibehålla adekvata nivåer.

Blödningsprofylax vid kirurgi eller allvarlig skada:

För att förhindra omfattande blödning under eller efter ett kirurgiskt ingrepp bör administreringen påbörjas 1 till 2 timmar före det kirurgiska ingreppet.

Infusionen upprepas med adekvat dos var 12-24 timme. Dos och behandlingsduration beror på patientens kliniska tillstånd, blödningens typ och svårighetsgrad samt nivå av både VWF:RCo och FVIII:C.

Behandling med von Willebrand produkt som innehåller FVIII och som pågår under längre tid kan ge en alltför stor ökning av FVIII:C. Efter 24-48 timmars behandling bör därför en reducerad dos och/eller förlängning av doseringsintervallet övervägas, för att undvika en okontrollerad stegring av FVIII:C.

Pediatrisk population

Dosering till barn baseras på kroppsvikt och generellt kan samma riktlinjer som för vuxna användas. Administreringsfrekvens ska anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Hemofili A:

Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor VIII-nivåer på ett adekvat sätt för att anpassa dos och doseringsintervall för upprepade infusioner. Enskilda patienters svar på faktor VIII kan variera och olika nivåer av *in vivo*-recovery och halveringstider kan erhållas. Dosering baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga och överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är absolut nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

Patienterna bör övervakas beträffande utveckling av faktor VIII-inhibitorer. Se även avsnitt 4.4.

Dosering och substitutionsbehandlingsens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, på lokaliseringen och omfattningen av blödningen samt på patientens kliniska tillstånd.

För behandling av patienter med hemofili A ska dosen beräknas med hänsyn till FVIII:C.

Antalet faktor VIII-enheter som administreras anges i Internationella Enheter (IE) som är relaterad till gällande WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma anges antingen som procent (i förhållande till normal human plasma) eller företrädesvis i IE (i förhållande till internationell standard för faktor VIII i plasma).

En IE faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden av faktor VIII i 1 ml normal, human plasma.

Behandling vid behov

Beräkningen av den erforderliga dosen faktor VIII är baserad på den empiriska erfarenheten att 1 IE faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med cirka 2 % (0,02 IE/ml) av den normala aktiviteten. Den erforderliga dosen bestäms enligt följande formel:

Erforderliga enheter FVIII = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (IE/ml) x 50.

Dos och doseringsintervall bör anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vid följande hemorragiska tillstånd bör faktor VIII-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i IE/ml) under tidsperioden ifråga. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp.

Grad av hemorragi / Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII- nivå (IE/ml)	Doseringsintervall (timmar)/ Behandlingsperiod (dagar)
Hemorragi		
Tidig hemartros, muskel- eller oral blödning	0,20-0,40	Upprepa var 12-24 timme minst 1 dag tills blödningen, bedömt utifrån smärta, har upphört eller läkning har erhållits.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	0,30-0,60	Upprepa infusionen var 12-24 timme i 3-4 dagar eller längre tills smärta och akut rörelseinskränkning hävts.
Livshotande blödningar	0,60-1,00	Upprepa infusionen var 8-24 timme till dess faran är över.
Kirurgi		
Mindre ingrepp inkl tandutdragning	0,30-0,60	Infusion var 24 timme, i minst 1 dygn, till dess läkning erhållits.
Större ingrepp	0,80-1,00 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills tillräcklig sårsläkning inträtt, därefter behandling i minst ytterligare 7 dagar för

att bibehålla en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (0,30-0,60 IE/ml).

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili A är den vanliga dosen 20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt varannan till var tredje dag. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre dos vara nödvändig.

Pediatrisk population

Det finns inga data från kliniska studier beträffande dosering av Haemate till barn.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Bered lösningen på det sätt som beskrivs i avsnitt 6.6. Den färdigberedda lösningen ska värmas till rums- eller kroppstemperatur före administrering. Lösningen ska användas omedelbart efter det att den förts över till sprutan. Injicera långsamt intravenöst med en hastighet som är bekväm för patienten.

Då större mängder ska administreras kan detta ske med infusion. Den beredda lösningen från flera injektionsflaskor förs då över till en lämplig infusionspåse eller infusionspump.

INJEKTIONS-/INFUSIONSHASTIGHETEN SKA INTE ÖVERSKRIDA 4 ML PER MINUT. OBSERVERA PATIENTEN FÖR EVENTUELLA OMEDELBARA REAKTIONER. OM NÅGON REAKTION INTRÄFFAR, SOM KAN HA SAMBAND MED ADMINISTRERINGEN AV HAEMATE SKA INFUSIONSHASTIGHETEN MINSKAS ELLER INFUSIONEN AVBRYTAS, BEROENDE PÅ PATIENTENS KLINISKA TILLSTÅND (SE ÄVEN AVSNITT 4.4).

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 spårbarheten hos biologiska läkemedel ska namn och batchnummer på den administrerade produkten tydligt noteras.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma. Vid symtom på överkänslighet ska patienten instrueras att avbryta behandlingen omedelbart och kontakta läkare. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner som nässelfeber, generell urtikaria, tryckkänsla över bröstet, pipande andning, lågt blodtryck och anafylaxi.

Chock ska behandlas i enlighet med gällande riktlinjer.

Haemate 250 IE FVIII / 600 IE VWF innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Haemate 500 IE FVIII / 1200 IE VWF innehåller 26 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,3 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

Haemate 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF innehåller 52,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,6 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

Von Willebrands sjukdom

Det finns risk för uppkomst av tromboser inklusive lungemboli, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer (t ex perioperativa perioder utan trombosprofylax, långvarigt sängliggande, kraftig övervikt, överdosering, cancer). Patienter i riskzonen måste därför övervakas med avseende på tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism bör insättas enligt gällande rekommendationer.

Behandling med en VWF-produkt som pågår under längre tid kan ge en överdrivet stor ökning av FVIII:C. Plasmanivån av FVIII:C bör följas hos patienter som får VWF-produkter innehållande FVIII för att undvika alltför höga plasmanivåer under längre tid, eftersom detta kan medföra ökad risk för trombos. Antitrombotiska åtgärder bör övervägas.

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot VWF. Om förväntade VWF:RCo-nivåer i plasma ej erhålls eller om blödningen inte kan kontrolleras med normala doser ska analys utföras för att fastställa om VWF-inhibitorer utvecklats. Hos patienter med höga nivåer av inhibitorer är VWF-behandlingen kanske inte effektiv och andra terapeutiska behandlingsalternativ bör övervägas.

Hemofili A

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 under hela livet även om risken är ovanlig.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där 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 som redan har kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Virussäkerhet

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.

Åtgärderna bedöms vara effektiva för höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och det icke höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19. Parvovirus B19-infektioner kan vara allvarliga för gravida kvinnor (fetal infektion) och för personer med immunbrist eller förhöjd produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat får humana plasmaderiverade faktor VIII /von Willebrands produkter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan faktor VIII/VWF-produkter och andra läkemedel har inte studerats.

4-6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Haemate.

von Willebrands sjukdom

För von Willebrands sjukdom finns erfarenhet från ett begränsat antal graviditeter som inte tyder på skadliga effekter på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa av VWF substitutionsterapi på godkänd indikation med rekommenderad monitorering.

Hemofili A

Eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor, finns det ingen erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning.

Haemate ska endast användas under graviditet och amning då behandling är klart indicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Nedanstående biverkningar är baserade på den erfarenhet som erhållits efter marknadsföringen.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid behandling med Haemate av vuxna och ungdomar kan följande biverkningar inträffa: Överkänslighet eller allergiska reaktioner, tromboemboliska händelser och pyrexia. Patienter kan även utveckla inhibitorer mot FVIII och VWF.

Tabell över biverkningar

Nedanstående tabell är uppställd enligt MedDRAs systemorganklassificering.

Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA SOC	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hypervolemi Hemolys Inhiberande VWF-antikroppar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Mycket sällsynta

	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Sällsynt
Immunsystemet	Överkänslighet (allergiska reaktioner)	Mycket sällsynt
Blodkärl	Trombos Tromboemboliska händelser	Mycket sällsynt Mycket sällsynt

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

Beskrivning av vissa biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Vid behov av mycket stora doser eller frekvent dosering, då inhibitorer förekommer eller vid vård före eller efter operation bör alla patienter övervakas med avseende på tecken på hypervolemi. Patienter med blodgrupp A, B och AB bör dessutom övervakas med avseende på tecken på intravasal hemolys och/eller sjunkande hematokritvärden.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Feber har observerats i sällsynta fall.

Immunsystemet

Överkänslighets- eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande känsla eller sveta på injektionsstället, frossa, flush, näselfeber, generell urtikaria, huvudvärk, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickande känsla, kräkningar, pipande andning) har observerats i mycket sällsynta fall och i vissa fall kan dessa reaktioner övergå till svår anafylaxi (inklusive chock).

Von Willebrands sjukdom

Blodet och lymfsystemet

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan i mycket sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot VWF. Om inhibitorer bildas kommer det att visa sig genom ett otillräckligt kliniskt svar. Sådana antikroppar precipiteras och kan förekomma samtidigt med anafylaktiska reaktioner. Därför ska personer som får en anafylaktisk reaktion undersökas med avseende på förekomst av inhibitorer.

I alla sådana fall bör kontakt tas med ett specialistcenter för hemofili.

Blodkärl

Det finns en mycket sällsynt risk för uppkomst av trombotiska/tromboemboliska händelser (inklusive lungemboli).

Hos patienter som får VWF-produkt kan alltför höga plasmanivåer av FVIII:C under längre tid medföra ökad risk för tromboser (se avsnitt 4.4).

Hemofili A

Blodet och lymfsystemet

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

Beträffande virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningsfrekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara desamma 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symptom på överdosering av human koagulationsfaktor VIII/VWF. Risken för trombos kan dock inte uteslutas vid en mycket stor överdos, särskilt för VWF-produkter med hög koncentration av FVIII.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koagulationsfaktorer, von Willebrand faktor och koagulationsfaktor VIII i kombination.

ATC-kod: B02BD06

Von Willebrands faktor

Haemate verkar på samma sätt som endogen VWF.

Von Willebrandfaktorn fungerar förutom som skyddande protein för faktor VIII även som mediator för trombocytadhesionen till ställen med kärlskada och har den viktigaste rollen i trombocyttaggregationen.

Administrering av VWF korrigerar hemostatiska avvikelser hos patienter som har brist på VWF på två sätt:

VWF återställer trombocytadhesionen till det vaskulära subendotelet vid platsen för kärlskadan (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocytmembranet) och ger primär hemostas, vilket visas genom en förkortad blödningstid. Denna effekt uppkommer omedelbart och beror till stor del på det höga innehållet av högmolekylära VWF-multimerer. VWF ger fördröjd korrigerande av åtföljande FVIII-brist. Vid intravenös administrering binds VWF till endogent FVIII (vilket patienten bildar normalt) och genom att stabilisera denna faktor undviks dess snabba nedbrytning.

På grund av detta återställer administrering av ren VWF (VWF-produkt med låg halt av FVIII) FVIII:C-nivån till normal nivå som en sekundär effekt, något fördröjd, efter den första infusionen.

Administrering av VWF-produkt som innehåller FVIII:C återställer däremot FVIII:C omedelbart till normal nivå efter den första infusionen.

Faktor VIII

Haemate verkar på samma sätt som endogen FVIII.

Faktor VIII/von Willebrand faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrands faktor) med olika fysiologiska funktioner.

Vid infusion binds faktor VIII till von Willebrand-faktorn i patientens blodomlopp.

Aktiverad faktor VIII verkar som cofaktor för aktiverad faktor IX och påskyndar aktiveringen av faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin förvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en könsbunden ärftlig defekt i koagulationsmekanismen som beror på reducerade nivåer av faktor VIII. Det leder till i ymniga blödningar i leder, muskler eller inre organ antingen som spontana blödningar eller som följd av trauma pga olycksfall eller kirurgi. Vid substitutionsterapi ökar plasma VIII-nivåerna och möjliggör en tillfällig justering av faktor VIII-bristen och förbättring av blödningstendensen.

Det är värt att notera att årlig blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbart mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Von Willebrands faktor

Farmakokinetiken av Haemate har studerats på 28 VWD patienter (typ 1 n=10, typ 2A n=10, typ 2M n=1, typ 3 n=7) då ingen blödning förelåg. Medianvärdet för den terminala halveringstiden av VWF:RCo (tvåkompartimentmodell) var 9,9 timmar (intervall: 2,8 till 51,1 tim). Medianvärdet för den initiala halveringstiden var 1,47 timmar (intervall: 0,28 till 13,86 tim). Medianvärdet för *in vivo*-utbytet av VWF:RCo-aktiviteten var 1,9 (IE/dl)/(IE/kg) [intervall: 0,6 till 4,5 (IE/dl)/(IE/kg)]. Medianvärdet för AUC var 1664 IE/dl×tim (intervall 142 till 3846 IE/dl×tim), medianvärdet för MRT (median residence time) var 13,7 timmar (intervall 3,0 till 44,6 timmar) och medianvärde för clearance var 4,81 ml/kg/tim (intervall 2,08 till 53,0 ml/kg/tim).

Maximal plasmanivå av VWF inträffar vanligtvis cirka 50 min efter injektion. Maximal plasmanivå av FVIII inträffar mellan 1 och 1,5 timme efter injektion.

Faktor VIII

Efter intravenös injektion ökar faktor VIII-aktiviteten (FVIII:C) snabbt. Aktiviteten faller sedan först snabbt och därefter med långsammare hastighet. Studier på patienter med hemofili A visade att halveringstiden var 12,6 timmar (median) med ett intervall på 5,0 till 27,7 timmar och ett medianvärde på totala FVIII *in vivo*-utbytet på 1,73 IE/dl per IE/kg (0,5-4,13). MRT (median residence time) var 19,0 timmar (intervall 14,8 till 40,0 timmar), medianvärdet på AUC var 36,1 (%×tim)/(IE/kg) (intervall 14,8 till 72,4 (%×tim)/(IE/kg)) och medianvärdet för clearance var 2,8 ml/kg/tim (intervall 1,4 till 6,7 ml/kg/tim).

Pediatrik population

Det föreligger inga farmakokinetiska data för patienter yngre än 12 år.

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

Tillgängliga prekliniska data, akuttotoxicitet efter en dos och lokala toleransstudier visar inte på några särskilda risker för människa som inte redan har omnämnts under andra relevanta avsnitt i

produktresumén. Inga toxicitetsstudier med upprepade dosering med Haemate har utförts på grund av utveckling av antikroppar mot heterologt humant protein.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Humant albumin

Glycin

Natriumcitrat

Natriumklorid

Saltsyra eller natriumhydroxid för pH-justering.

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor 5 ml, 10 ml eller 15 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätskor eller lösningsmedel förutom de som nämns i avsnitt 6.1.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning av Haemate har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats under 8 timmar vid högst 25°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte beredningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser. Lösningen ska användas omedelbart efter det att den förts över till sprutan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

250 IE: Injektionsflaska av ofärgat glas, Typ I med gummipropp (latexfri), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

500 och 1000 IE: Injektionsflaska av ofärgat glas, Typ II med gummipropp (latexfri), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Vätska:

Injektionsflaska av ofärgat glas, Typ I med gummipropp (latexfri), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Förpackningsstorlek:

250 IE koagulationsfaktor VIII / 600 IE von Willebrand faktor: 1x (pulver och 5 ml vätska)

500 IE koagulationsfaktor VIII / 1200 IE von Willebrand faktor: 1x (pulver och 10 ml vätska)

1000 IE koagulationsfaktor VIII / 2400 IE von Willebrand faktor: 1x (pulver och 15 ml vätska)

Kartong med 250 IE FVIII / 600 IE VWF innehåller:

1 injektionsflaska med pulver

1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringsset med filter 20/20
Tillbehör för administrering (innerkartong):
1 engångsspruta, 5 ml
1 injektionsset
2 alkoholtorkar
1 plåster

Kartong med 500 IE FVIII / 1200 IE VWF innehåller:

1 injektionsflaska med pulver
1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor
1 överföringsset med filter 20/20
Tillbehör för administrering (innerkartong):
1 engångsspruta, 10 ml
1 injektionsset
2 alkoholtorkar
1 plåster

Kartong med 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF innehåller:

1 injektionsflaska med pulver
1 injektionsflaska med 15 ml vatten för injektionsvätskor
1 överföringsset med filter 20/20
Tillbehör för administrering (innerkartong):
1 engångsspruta, 20 ml
1 injektionsset
2 alkoholtorkar
1 plåster

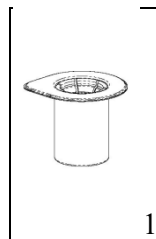
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Efter filtrering/fyllning av sprutan (se nedan), men före administrering ska lösningen kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Även om beredningsanvisningarna följs exakt är det inte ovanligt att några flagor eller partiklar finns kvar i lösningen innan filtrering. Filtret i Mix2Vial-setet avlägsnar dessa partiklar fullständigt. Filtringen påverkar inte doseringsberäkningarna. Använd inte lösningar som fortfarande är grumliga eller innehåller partiklar eller flagor efter filtreringen.

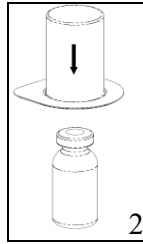
Beredning och uppdragning i sprutan måste göras under aseptiska förhållanden.

Beredning av lösningen och fyllning av sprutan

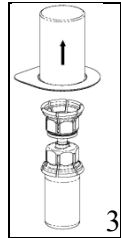
Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna plastlocken både från injektionsflaskan med pulver och injektionsflaskan med vätska. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.



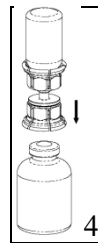
1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Ta **inte** ut Mix2Vial-setet ur blisterförpackningen.



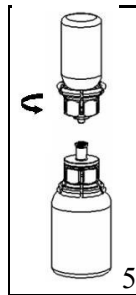
2. Placera flaskan med vätska på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta blisterförpackningen med Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den blå adapter-delen **rakt ner** genom vätskeflaskans propp.



3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ovanifrån ta tag om kanten och dra **rakt upp**. Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.



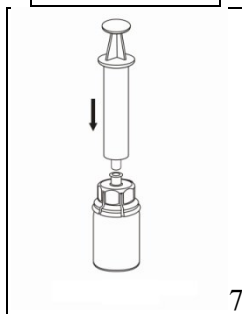
4. Ställ **flaskan med pulver** på ett plant, fast underlag. Vänd vätskeflaskan med det fastsatta Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den **transparenta** adapter-delen **rakt ner** genom pulverflaskans propp. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.



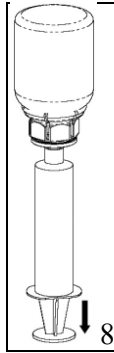
5. Fatta tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där vätskeflaskan sitter med den andra handen och skruva försiktigt isär setet i två delar för att undvika skumbildning. Kassera vätskeflaskan med den blå Mix2Vial-delen fastsatt.



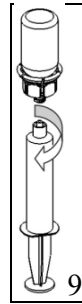
6. Roter pulverflaskan med den fastsatta transparenta adaptern försiktigt tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.



7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan pulverflaskan står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen. Spruta in luft i flaskan.



8. Med sprutkolven intryckt vänds flaskan (tillsammans med set och spruta) upp och ned. Dra in lösningen i sprutan genom att föra kolven långsamt tillbaka.



9. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptorn från sprutan.

Administrera lösningen omedelbart (se avsnitt 4.2 "Administrerings sätt"). Var noggrann med att se till att inget blod kommer in i den fyllda sprutan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLNING

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D-35041 Marburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLNING

250 IE/600 IE och 500 IE/1200 IE: 23502
1000 IE/2400 IE: 23504

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.4.2008, 3.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2021