

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 ristoseitiinikofaktorin 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 ihmisluovuttajien 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:

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Haematen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

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 -valmisteeseen 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:lle määritettyä IU-määrää.

Annosteltavien tekijä VIII -yksiköiden määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia voimassa olevaan tekijä VIII -valmisteeisiin koskevaan WHO:n standardiin. 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 määrittellä 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 verenvuotojaksojen 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

Vaikeampi hemartroosi, lihaksen verenvuoto tai hematooma	0,30–0,60	parantunut. 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 MINUTISSA. 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

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.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia enintään 70 mg 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF:ä kohden. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Von Willebrandin tauti

Tromboembolisten tapahtumien riski, keuhkoembolia mukaan lukien, on olemassa etenkin jos potilaalla on kliinisesti tiedossa olevia tai laboratoriotuloksissa 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 voimassaolevien hoitosuositusten 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 laboratoriotuloksilla. 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 määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteen vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotuloksilla. 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.

HAEMATE-VALMISTEEN KÄYTÖN YHTEYDESSÄ SUOSITELLAAN, ETTÄ AINA KUN VALMISTETTA ANNETAAN POTILAALLE, VALMISTEEN NIMI JA ERÄNUMERO MERKITÄÄN MUISTIIN, JOTTA POTILAAN JA VALMISTEEN ERÄNUMERON VÄLINEN YHTEYS VOIDAAN MYÖHEMMINKIN TARKISTAA.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 He delmällisyys, 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: yliherkkyys- 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	Esiintyvyydsluokitus
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 intravasaalisen 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 näkyy 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 tutkimuskeskusta 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 suojaproteiinina myös trombosyyttiadheesion välittäjäaineena verisuonivaurion alueella, mutta sen tärkein vaikutus kohdistuu trombosyyttiaggregaatioon.

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 primääriin hemostaasiin, 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 aktivoituneen 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 verenvuototaipumusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Von Willebrand -tekijä

Haematen farmakokinetiikkaa 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), keskiviipymän 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 48 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta 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 jäätää. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine:

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

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

Liuotin:

Injektiopullo väritöntä lasia, tyyppi I, kumitulppa (lateksiton), alumiinisinetti 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 aseptisissa olosuhteissa.

Liuoksen sekoittaminen käyttövalmiiksi ja ruiskun täyttäminen

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

 <p style="text-align: center;">1</p>	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suljin auki. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta.</p>
 <p style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Pyöritä varovasti kuiva-ainepulloa, jossa on läpinäkyvä sovitin, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista pulloa.</p>

 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Vedä tyhjäan steriiliin ruiskuun ilmaa. Ruisku kiinnitetään Mix2Vial-laitteeseen Luer Lock -liittimen avulla, kun kuiva-ainepullo on pystyasennossa. Ruiskuta ilma pulloon.</p>
 <p style="text-align: center;">8</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 style="text-align: center;">9</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

17.01.2019