

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 250 IU:ä ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (FVIII:C) ja nimellismäärän 600 kansainvälistä yksikköä (IU) ihmisen von Willebrand –tekijää ilmaistuna ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuuden mukaan.

Kun kuiva-aine on sekoitettu 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, valmiste sisältää 50 IU/ml ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa ja noin 120 IU/ml ihmisen von Willebrand –tekijää.

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

Injektiopullo sisältää 500 IU:ä ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (FVIII:C) ja nimellismäärän 1200 kansainvälistä yksikköä (IU) ihmisen von Willebrand –tekijää ilmaistuna ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuuden mukaan.

Kun kuiva-aine on sekoitettu 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, valmiste sisältää 50 IU/ml ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa ja noin 120 IU/ml ihmisen von Willebrand –tekijää.

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

Injektiopullo sisältää 1000 IU:ä ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (FVIII:C) ja nimellismäärän 2400 kansainvälistä yksikköä (IU) ihmisen von Willebrand –tekijää ilmaistuna ristoseitiinikofaktorin (VWF:RCo) aktiivisuuden mukaan.

Kun kuiva-aine on sekoitettu 15 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, valmiste sisältää 67 IU/ml ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa ja noin 160 IU/ml ihmisen von Willebrand –tekijää.

Haematen spesifinen aktiivisuus: milligramma proteiinia sisältää 3-17 IU:ä VWF:RCo:ta ja 2-6 IU:ä hyytymistekijä VIII:aa.

Von Willebrand –tekijän aktiivisuus mitataan ristoseitiinikofaktorin aktiivisuuden mukaan (VWF:RCo) verrattuna voimassa oleviin von Willebrand kofaktorikonsentraattien WHO-standardeihin.

Hyytymistekijä VIII:n teho määritellään Euroopan farmakopean kromogeenimäärityksen mukaisesti.

Apuaineet: Natriumsitraatti, natriumkloridi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

Kuiva-aine on valkoista tai heikosti keltaista. Neste on väritön ja kirkas.

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:

1 IU VWF:RCo:n tekijää kehon painokiloa kohden kohottaa plasman VWF:RCo:n tekijän 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 tyyppin 3 von Willebrandin tautia sairastavilla. Nämä potilaat voivat tarvita suurempia annoksia riittävän pitoisuuden ylläpitämiseksi kuin von Willebrandin taudin muita tyyppisiä 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 riittäväällä 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.

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

A-hemofilia:

Annostus ja korvaushoidon pituus riippuvat hyytymistekijä VIII:n puutoksen vaikeusasteesta, verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta. Annosteltavien tekijä VIII -yksiköiden määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia voimassa olevaan tekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Tekijä VIII -aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (verrattuna normaaliin ihmisplasmaan) tai 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.

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 yksikkö = 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 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 lääkitys on aloitettu.
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).

Hyytymistekijä VIII -pitoisuuksien mittaamista hoidon aikana suositellaan, jotta annostusta ja antoväliä voidaan sovittaa. Etenkin suurempien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuraaminen koagulaatiomäärityksen (plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuuden) avulla on

välttämätöntä. Yksittäisten potilaiden vaste tekijää VIII kohtaan voi vaihdella aiheuttaen in-vivo tasoista poikkeavia arvoja ja poikkeavia puoliintumisaikoja.

Pitkäkestoisessa verenvuodon estohoidossa, vaikeaa A-hemofiliaa sairastavilla 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.

Potilaan tilaa on seurattava hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden muodostumisen varalta. Jos odotettuja plasman hyytymistekijä VIII -pitoisuuksia ei saavuteta tai verenvuotoa ei saada hallintaan tavanomaisilla annoksilla, on tutkittava hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden muodostuminen laboratoriotutkimuksella. Jos potilaalle on muodostunut suuria määriä hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, hoito ei ehkä tehoa ja on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Tällaiset potilaat on siirrettävä sellaisen lääkärin hoitoon, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta. Ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Haematen annostuksesta lapsille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Antotapa

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. Injektio-/infuusionopeus saa olla enintään 4 ml minuutissa. Potilaan tilaa on seurattava välittömästi ilmenevien reaktioiden varalta. Jos potilaalle ilmaantuu mahdollisesti Haematen antoon liittyvä reaktio, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio keskeytettävä potilaan kliinisen tilan mukaan (ks. myös kohta 4.4).

Suuret määrät liuosta on annettava potilaalle infuusiona. Useista injektio- tai infuusiopulloista valmiiksi saatettu liuos siirretään tällöin sopivaan infuusiopussiin tai infuusiopumppuun pakkauksen sisältämien välineiden avulla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muidenkin laskimoon annettavien proteiiniainemisteiden yhteydessä, allergisia yliherkkyysreaktioita voi ilmetä. Potilaalle on kerrottava yliherkkyysreaktion ensimmäisistä merkeistä, kuten nokkoskuumeesta, yleisestä nokkosihottumasta, painon tunteesta rinnassa, hengityksen vinkumisesta, alhaisesta verenpaineesta ja anafylaksiasta. Potilasta on neuvottava lopettamaan hoito välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmaantuu. Sokki hoidetaan voimassaolevien hoitosuosituksen mukaisesti.

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

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.

Toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HCV ja HBV, sekä vaipattomaan HAV-virukseen. Toimenpiteet saattavat tehotta vain rajoitetusti vaipattomiin viruksiin, kuten B19-virukseen. Parvovirus B19 -infektiot voivat olla vakavia raskaana oleville naisille (sikiön infektio) sekä immuunipuutosta sairastaville tai veren punasolujen liiallisen tuotannon (esim. hemolyyttisen anemian) yhteydessä.

Asianmukaista rokotusohjelmaa (hepatiitti A ja B) suositellaan ihmisen plasmajohdannaisia hyytymistekijä VIII- tai von Willebrand -valmisteita säännöllisesti tai toistuvasti käyttäville potilaille.

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.

Von Willebrandin tauti

Potilaalla on tromboosien muodostumisen riski, etenkin jos potilaalla on kliinisesti tiedossa olevia tai laboratoriokokeiden tuloksissa ilmi tulleita riskitekijöitä. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden tilaa on siksi seurattava tromboosin varhaisten merkkien havaitsemiseksi. Laskimon tromboemboolian 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 tulisi harkita.

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 laboratoriokokein. Jos potilaalle on kehittynyt suuria määriä VWF-vasta-aineita, hoito ei ehkä tehoa ja on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja.

A-hemofilia

Tekijä VIII:a neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen on A-hemofiliaa sairastavien potilaiden hoidon tunnettu komplikaatio. Nämä vasta-aineet ovat tavallisesti IgG-immunoglobuliineja, joiden vaikutus kohdistuu tekijä VIII:n hyytymistä edistävään vaikutukseen ja joita mitataan plasmassa Bethesda-yksikköinä (BU) millilitraa kohden. Vasta-aineiden kehittymisen riski korreloi antihemofiliatekijä VIII:lle altistumisen kanssa ja riski on suurimmillaan hoidon 20 ensimmäisen päivän aikana. Harvinaisissa tapauksissa vasta-aineita voi muodostua 100 ensimmäisen hoitopäivän jälkeen. Kun potilas saa ihmisen hyytymistekijä VIII -hoitoa, vasta-aineiden kehittymistä on seurattava tarkoin soveltuvin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos potilaalle on kehittynyt suuria määriä vasta-aineita, hoito ei ehkä tehoa riittävästi ja on syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Ks. myös kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän mennessä ei ole todettu yhteisvaikutuksia ihmisen hyytymistekijä VIII:aa tai von Willebrand -tekijää sisältävien valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä.

4.6 Raskaus ja imetys

Haemate-valmisteella ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä.

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

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. Kokemus imetyksen aikaisesta hoidosta on vähäistä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen sekä kliinisistä tutkimuksista saatuun käyttökokemukseen. Haittavaikutukset ilmoitetaan seuraavan esiintyvyyssuokituksen mukaisesti:

hyvin yleinen	> 1/10
yleinen	> 1/100, <1/10
melko harvinainen	> 1/1 000, <1/100
harvinainen	> 1/10 000, < 1/1 000
hyvin harvinainen	< 1/ 10 000

Veri ja imukudos

Tarvittaessa hyvin suuria annoksia tai tiheää antoa, mihin voi liittyä vasta-aineiden muodostumista, 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. Hemolyysia ja hypervolemiaa voi ilmentua hyvin harvinaisissa tapauksissa.

Yleiset oireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu kuumetta.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, polttava tunne tai kirvely antopaikassa, vilunväreet, kasvojen tai kaulan punoitus, nokkosihottuma, päänsärky, nokkoskuume, 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

Verisuonisto

Potilaalla on hyvin harvoin tromboosien muodostumisen riski, etenkin jos potilaalla on kliinisesti tiedossa olevia tai laboratoriokokeiden tuloksissa ilmi tulleita riskitekijöitä.

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

Immuunijärjestelmä

Von Willebrandin tautia, etenkin tyyppi 3:a, sairastaville voi hyvin harvoin kehittyä von Willebrand-tekijää neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostuminen voidaan havaita riittämättömästi 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.

A-hemofilia

Immuunijärjestelmä

A-hemofiliaa sairastaville potilaille voi hyvin harvinaisissa tapauksissa kehittyä vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle. Tällaisten vasta-aineiden muodostuminen voidaan havaita riittämättömästä kliinisestä vasteesta. Tällaisissa tapauksissa on otettava yhteys erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus Haemate-valmisteen käytöstä aiemmin hoitamattomilla potilailla on hyvin vähäistä. Siksi kliinisesti merkitsevää erityisten vasta-aineiden muodostumisesta ei voida antaa perusteltuja esiintyvyysslukuja.

Tiedot virusturvallisuudesta, ks. 4.4.

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 primäärin hemostaasin, mikä voidaan havaita vuotoajan lyhenemisenä. Tämä vaikutus on välitön ja johtuu suurelta osin suurimolekyylisen VWF-multimeerin suuresta pitoisuudesta.
- VWF saa aikaan tästä aiheutuvan FVIII-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:stä ja von Willebrand -tekijästä), joilla on erilaiset fysiologiset tehtävät. Infuusion yhteydessä 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 fibriniksi, jolloin hyytymä voi muodostua.

A-hemofilia on sukupuoleen liittyvästi periytyvä hyytymisjärjestelmän sairaus, joka aiheutuu hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden pienemisestä. Tämä johtaa voimakkaisiin verenvuotoihin nivelissä, lihaksissa tai sisäelimissä joko spontaanina verenvuotona tai vamman, kuten onnettomuuden, tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoito suurentaa plasman 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 puoliintumisajan mediaani (kaksitilamalli) oli 9,9 tuntia (vaihteluväli: 2,8–51,1 tuntia). Alkuvaiheen puoliintumisajan mediaani oli 1,47 tuntia (vaihteluväli: 0,28–13,86 tuntia). VWF:RCo-aktiivisuuden mediaani muuttumisessa in vivo 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), jäännösajan keskiarvo (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 kokonaisuuttuminen in vivo oli 1,73 IU/dl per IU/kg (0,5–4,13). Jäännösajan keskiarvo 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).

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

Suolahappo tai natriumhydroksidi pH-arvon säätöön.

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden 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 jäätyä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine:

Injektionpullo väritöntä lasia, tyyppi II, kumitulppa (lateksiton), alumiinisineti ja muovikorkki (flip-off).

Liuotin:

Injektionpullo 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)

Pakkaukset sisältävät seuraavat tarvikkeet:

- 1 siirtosetti, jossa suodatin 20/20
- 1 kertakäyttöruisku
- 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. 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.

Annon jälkeen jäljelle jäävä liuos ja käytetyt välineet hävitetään paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Liuksen 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>1</p>	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suljin auki. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Aseta liuksen sisältävä pullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota pullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial-läpipainopakkaus ja paina sinisen sovittimen kärki suoraan alas liuospullon 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 liuksen sisältävä pullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-laite ylösalaisin ja paina läpinäkyvän sovittimen kärki suoraan alas kuiva-ainepullon korkin läpi. Liuos valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.</p>

		<p>5. Ota toisella kädellä ote Mix2Vial-laitteen osasta, johon kuiva-ainepullo on kiinnitetty, ja toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen osasta, johon liospullo on kiinnitetty, ja kierrä laite varovasti irti kahteen osaan varoen vaahdon muodostumista. Hävitä liospullo ja siinä kiinni oleva sininen Mix2Vial-osa.</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. 4.2 kohta Antotapa). Tarkista, ettei täyteen ruiskuun tule verta.

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2009