1. LEGEMIDLETS NAVN

Haemate 250 IE FVIII /600 IE VWF pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Haemate 500 IE FVIII /1200 IE VWF pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Haemate 1000 IE FVIII /2400 IE VWF pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt:
Henholdsvis 250 IE, 500 IE og 1000 IE* human koagulasjonsfaktor VIII (FVIII).
Henholdsvis 600 IE, 1200 IE og 2400 IE** human von Willebrands faktor (VWF).

Etter oppløsning i 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder Haemate 250 IE 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.
Etter oppløsning i 10 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder Haemate 500 IE 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.
Etter oppløsning i 15 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder Haemate 1000 IE 66,6 IE/ml FVIII og 160 IE/ml VWF.

*FVIII-aktiviteten (IE) bestemmes ved bruk av kromogent assay iht. Ph. Eur. Den spesifikke FVIII-aktiviteten av Haemate er ca. 2-6 IE FVIII/mg protein.

**VWF-aktiviteten (IE) måles ved bruk av glykoprotein IbM bindende assay (VWF-GPIbM) og uttrykkes i IE VWF ristocetin kofaktoraktiviteten (VWF:RCo). Den spesifikke aktiviteten av Haemate er ca. 5-17 IE VWF:RCo/mg protein.

Haemate er produsert med plasma fra humane donorer.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Natrium:
250/500 IE FVIII / 600/1200 VWF- ca. 113 mmol/l (2,6 mg/ml)
1000 IE FVIII / 2400 IE VWF – ca. 150 mmol/l (3,5 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Lyofilisatet fremstår som et hvitt eller svakt gult pulver eller en lettsmuldrende masse og en klar, fargeløs væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med von Willebrands sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) ikke er tilstrekkelig eller er kontraindisert.

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel og ved ervervet faktor VIII-mangel).

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling av von Willebrands sykdom og hemofili A bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

Hemofili A:

Behandlingsovervåking
Under behandlingen anbefales måling av FVIII-nivåene for å tilpasse dose og doseringsintervall. Det kan være individuelle variasjoner i responsen på FVIII, slik at det oppnås ulik «recovery» og forskjellige halveringstider. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige og overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er det nødvendig å følge substitusjonsbehandlingen nøye ved hjelp av koagulasjonsanalyser (plasmafaktor VIII-aktivitet).

Pasienter bør overvåkes for utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer). Se pkt. 4.4.

Dosering
Von Willebrands sykdom:

Det er viktig å beregne dosen ved å bruke det spesifiserte antallet IE av VWF:RCo.

Administrering av 1 IE VWF:RCo pr kg kroppsvekt forventes å øke aktiviteten av VWF:RCo i blodsirkulasjonen med ca. 2 % (0,02 IE/ml) av normalaktiviteten.

Et nivå på > 0,6 IE/ml (60 %) VWF:RCo og > 0,4 IE/ml (40 %) FVIII:C bør oppnås.

For å oppnå hemostase anbefales vanligvis 40-80 IE/kg von Willebrands faktor (VWF:RCo) og 20-40 IE/kg FVIII:C.

En initial dose på 80 IE/kg von Willebrands faktor kan være nødvendig, særlig hos pasienter med von Willebrands sykdom type 3. Disse pasientene kan ha behov for høyere doser enn pasienter med andre typer von Willebrands sykdom for å opprettholde adekvate plasmanivåer.

Blødningsprofylakse ved kirurgi eller alvorlig personskade:
For å hindre store blødninger under eller etter et kirurgisk inngrep, bør administreringen av Haemate starte 1 til 2 timer før inngrepet.

Infusjonen gjentas med passende doser hver 12.-24. time. Dose og behandlingsvarighet avhenger av pasientens kliniske tilstand, type blødning og alvorlighetsgrad, samt nivåene av både VWF:RCo og FVIII:C.

Langtids behandling med et von Willebrands preparat som inneholder FVIII kan føre til for stor økning av FVIII:C. Etter 24-48 timers behandling bør det vurderes å redusere dosen og/eller forlenge doseringsintervallet, for å unngå en ukontrollert stigning i FVIII:C.

Pediatrisk populasjon:
Dosering til barn baseres på kroppsvekt og generelt kan retningslinjer som for voksne benyttes. Doseringshyppighet skal tilpasses kliniske effekt i hvert enkelt tilfelle.

Hemofili A:
Dosering og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen blødningens lokalisasjon og omfang, samt pasientens kliniske tilstand.
Det er viktig å beregne dosen ved å bruke det spesifiserte antallet IE av FVIII:C.

Antall faktor VIII-enheter som administreres, angis i internasjonale enheter (IE), som svarer til gjeldende WHO konsentrat-standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma

uttrykkes enten som prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller fortrinnsvis i IE (i forhold til internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

En IE faktor VIII-aktivitet tilsvarer mengden faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma.

Behandling ved behov
Beregning av ønsket mengde faktor VIII baseres på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med ca. 2 % (2 IE/dl) i forhold til den normale aktiviteten. Startdosen beregnes ved hjelp av følgende formel:

Dose (IE) = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor VIII:C- økning (%) x 0,5.

Dose og doseringsintervallet bør tilpasses den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle.

Dersom følgende blødningstilstander (se tabell nedenfor) inntreffer, bør faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte aktivitetsnivået i plasma (i % eller IE/dl av normalverdien) i den aktuelle perioden. Tabellen er ment som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Grad av blødning / Type kirurgisk inngrep	**Ønsket faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)**	**Doseringsintervall (timer) / behandlingsperiode (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskel- eller oral blødning	20-40	Gjentas hver 12.-24. time i minst 1 døgn inntil blødningen, indikert ved smerte, har opphørt eller tilstanden er leget.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30-60	Gjenta infusjonene hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lenger, til smerte og akutt funksjonsnedsettelse har opphørt.
Livstruende blødninger	60-100	Gjenta infusjonene hver 8.-24. time til faren er over.
Kirurgi		
Mindre inngrep inkludert tannuttrekking	30-60	Infusjon hver 24. time i minst 1 døgn, til tilstanden er leget
Større inngrep	80-100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjonene hver 8.-24. time inntil tilstrekkelig sårtilheling. Deretter behandling i minst 7 dager til for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (30-60 IE/dl)

Profylakse
Ved langvarig profylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dose 20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervaller. I enkelte tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan hyppigere dosering eller høyere doser være nødvendig.

Pediatrisk populasjon
Det foreligger ikke data fra kliniske studier vedrørende dosering av Haemate hos barn.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Tilbered oppløsningen som beskrevet i pkt. 6.6. Ferdig tilberedt oppløsning skal være oppvarmet til rom- eller kroppstemperatur før administrering. Oppløsningen skal benyttes umiddelbart etter at den er overført til sprøyten. Injiseres langsomt intravenøst med en hastighet som er behagelig for pasienten.

Administrering av større mengder kan gjøres ved infusjon. Tilberedt oppløsning fra flere hetteglass overføres da til en passende infusjonspose eller infusjonspumpe.

Injeksjons-/infusjonshastigheten bør ikke overstige 4 ml per minutt. Observer pasienten for eventuelle umiddelbare reaksjoner. Hvis en reaksjon inntreffer som kan ha relasjon til administreringen av Haemate, skal tilførselshastigheten reduseres eller infusjonen avbrytes, avhengig av pasientens tilstand (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet
For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer på det administrerte preparatet registreres tydelig i pasientjournalen.

Overfølsomhet
Allergiske reaksjoner kan forekomme med Haemate. Pasienten skal instrueres til å stoppe behandlingen umiddelbart og kontakt lege dersom symptomer på overfølsomhet oppstår. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som elveblest, generell urtikaria, følelse av trykk i brystet, hvesing, lavt blodtrykk og anafylaksi.

Sjokk skal behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer.

Haemate 250 IE FVIII / 600 IE VWF inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose og er så godt som «natriumfritt».
Haemate 500 IE FVIII / 1200 IE VWF inneholder 26 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 1,3 % av det maksimale daglige inntaket på 2 g natrium som er anbefalt for voksne av Verdens helseorganisasjon.
Haemate 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF inneholder 52,5 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 2,6 % av det maksimale daglige inntaket på 2 g natrium som er anbefalt til voksne av Verdens helseorganisasjon.

Von Willebrands sykdom
Det finnes en risiko for dannelse av tromboser inkludert lungeemboli, særlig hos pasienter med kjent klinisk eller laboratoriemessig risiko (f.eks. i perioperativ periode uten tromboseprofylakse, langvarig sengeleie, kraftig overvekt, overdose, kreft). Pasienter med risiko må derfor overvåkes for tidlig tegn på trombose. Profylakse mot venetrombose bør iverksettes i samsvar med gjeldende anbefalinger.

Langtids behandling med et VWF-produkt kan føre til en voldsom økning av FVIII:C. Plasmanivået av FVIII:C bør følges hos pasienter som får VWF-produkter som inneholder FVIII for å unngå for høye plasmakonsentrasjoner i lengre tid, da dette kan øke risikoen for tromboser. Antitrombotiske forholdsregler bør vurderes.

Pasienter med VWD, særlig type 3, kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot VWF. Hvis den forventede plasmaaktiviteten av VWF:RCo ikke nås eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med normale doser, bør det testes om det er utviklet VWF-inhibitorer. Hos pasienter med høye nivåer av inhibitorer er VWF-behandling kanskje ikke effektiv, og annen behandling bør vurderes.

Hemofili A

Inhibitorer
Dannelse av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandling av personer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 50 eksponeringsdagene. Risikoen vedvarer imidlertid gjennom hele livet selv om den er uvanlig.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lav titer utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utvikling av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII-inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandling av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

Kardiovaskulære hendelser
Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsbehandling med FVIII øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis det kreves et sentralt venekateter (CVC/CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Virussikkerhet
Standardtiltak for å hindre smitte overført fra legemidler som er framstilt av humant blod eller plasma, omfatter valg av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/eliminerer virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan faren for overføring av smittestoffer ved administrasjon av legemidler framstilt av humant blod eller plasma ikke helt utelukkes. Dette gjelder også ukjente virus og andre patogener.

Tiltakene forventes å være effektive for kappekledde virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B virus (HBV) og hepatitt C virus (HCV) og det ikke-kappekledde hepatitt A viruset (HAV).

Tiltakene kan være av begrenset verdi mot ikke-kappekledde virus som B19.
Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide (føtal infeksjon) og for personer med immunsvikt eller forhøyet produksjon av røde blodlegemer (for eksempel hemolytisk anemi).

Egnet vaksinering (hepatitt A og B) anbefales for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får humane plasmabaserte faktor VIII/von Willebrands produkter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom human koagulasjonsfaktor VIII/VWF-produkter og andre legemidler er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonstoksiske studier i dyr er ikke utført med Haemate.

von Willebrands sykdom

Sikkerheten ved bruk av substitusjonsterapi med VWF under graviditet og amming er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Haemate skal bare gis til gravide og ammende kvinner med VWF-mangel dersom det er helt nødvendig, og det tas i betraktning at fødsel medfører økt blødningsrisiko for disse pasientene.

Hemofili A
På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, foreligger det ingen erfaring fra bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Haemate skal bare gis til gravide og ammende kvinner dersom det er helt nødvendig

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Haemate har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av legemidlet.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Ved behandling med Haemate hos voksne og ungdom kan følgende bivirkninger forekomme: Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner, tromboemboliske hendelser og pyreksi. Pasienter kan utvikle inhibitorer mot FVIII og VWF.

Bivirkningstabell
Tabellen under er organisert i henhold til MedDRA organklassesystem.

Frekvensen er vurdert etter følgende kriterier: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100, <1/10), mindre vanlige (≥1/1.000, <1/100), sjeldne (≥1/10.000, <1/1.000), svært sjeldne (<1/10.000), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA SOC	**Bivirkning**	**Frekvens**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hypervolemi Hemolyse Faktor VWF-inhibering Faktor VIII-inhibering	Ikke kjent Ikke kjent Svært sjelden Mindre vanlige (PTPs)* Svært vanlige (PUPs)*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet (allergiske reaksjoner)	Svært sjelden
Karsykdommer	Trombose Tromboemboliske hendelser	Svært sjelden Svært sjelden

*Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients), PUPs = tidligere ubehandlede pasienter (previously untreated patients).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

- *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Ved behov for svært store eller hyppige doser, hvis inhibitorer forekommer, eller i perioden før eller etter en operasjon, bør alle pasienter overvåkes for tegn på hypervolemi. Pasienter med blodtype A, B eller AB bør i tillegg overvåkes for tegn på intravasal hemolyse og/eller fallende hematokrit.

- *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Feber er sett i svært sjeldne tilfeller.

- *Forstyrrelser i immunsystemet*

Overfølsomhets eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brennende fornemmelse/svie på injeksjonsstedet, frysninger, flushing, urticaria, hodepine, elveblest, hypotoni, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, følelse av trykk i brystet, kriblende fornemmelser, oppkast, hvesing) er sett svært sjelden, og kan i visse tilfeller utvikles til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Von Willebrands sykdom

- *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Pasienter med VWD, særlig type 3, kan i svært sjeldne tilfeller utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot VWF. Dersom slike inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifesteres som manglende klinisk respons. Antistoffer kan felles ut og kan vise seg som en del av anafylaktiske reaksjoner. Derfor skal pasienter som får en anafylaktisk reaksjon testes for tilstedeværelse av inhibitorer.
Det anbefales at spesialister i hemofili blir kontaktet i alle slike tilfeller.

- *Vaskulær sykdom*

Det finnes en svært sjelden risiko for trombotiske/tromboemboliske hendelser (inkludert lungeemboli).

Hos pasienter som får VWF-produkter kan svært høye plasmakonsentrasjoner av FVIII:C over lengre tid innebære økt risiko for tromboser (se også pkt. 4.4).

Hemofili A

- *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert Haemate. Hvis slike inhibitorer dannes, kan tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Vedrørende virussikkerhet, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon
Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er forventet å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med human koagulasjonsfaktor VIII/VWF. Risikoen for tromboser kan allikevel ikke utelukkes ved bruk av meget høye doser, spesielt for VWF--preparater med en høy konsentrasjon av FVIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Plasmakoagulasjonsfaktorer: von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon.

ATC-kode: B02B D06

Von Willebrands faktor (VWF)
Haemate virker på samme måte som endogen VWF.

Von Willebrands faktor fungerer i tillegg som beskyttende protein for faktor VIII, og som mediator for blodplateadhesjon til steder med karskade. VWF har en ledende rolle i trombocyttaggregasjonen.

Administrering av VWF korrigerer hemostatiske avvik hos pasienter med mangel på VWF på to måter:

- VWF gjenoppretter plateadhesjonen til det vaskulære subendotelet på stedet med karskade (fordi den binder seg både til det vaskulære subendotelet og til trombocyttmembranen) og gir primær hemostase, i form av forkortet blødningstid. Denne effekten opptrer straks og skyldes for en stor del det høye innholdet av høymolekylære VWF-multimerer.
- VWF gir forsinket korreksjon av samtidig FVIII mangel. Ved intravenøs administrering bindes VWF til endogent FVIII (som pasienten danner normalt), og ved å stabilisere denne faktoren, unngås rask degradering.
  Dermed vil administrering av ren VWF (VWF-produkt med lavt innhold av FVIII) normalisere FVIII:C-nivået som en sekundær effekt etter den første infusjonen.
  Administrering av et VWF-preparat som inneholder FVIII:C, gjenoppretter derimot FVIII:C umiddelbart til normalt nivå etter den første infusjonen.

Faktor VIII
Haemate virker på samme måte som endogen FVIII.

Faktor VIII/von Willebrands faktorkomplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med ulike fysiologiske funksjoner.
Ved infusjon i en pasient med hemofili, bindes faktor VIII til von Willebrands faktor i pasientens blodomløp.

Aktivert faktor VIII fungerer som kofaktor for aktivert faktor IX som igjen akselererer aktiveringen av faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Deretter omdanner trombin fibrinogen til fibrin og det dannes et koagel.

Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom i koagulasjonssystemet som skyldes et redusert nivå av faktor VIII. Dette fører til kraftig blødning i ledd, muskler eller indre organer, enten som spontane blødninger eller som resultat av traumer på grunn av ulykke eller kirurgi. I substitusjonsbehandling øker plasmanivået av faktor VIII, noe som korrigerer faktor VIII-mangelen og reduserer blødningstendensene.

Merk at årlig blødningsrate (ABR) ikke kan sammenlignes mellom ulike faktor-konsentrater og ulike kliniske studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Von Willebrands faktor
Farmakokinetikken av Haemate er studert hos 28 pasienter med Von Willebrands sykdom (type 1: n=10, type 2A: n=10, Type 2M: n=1, type 3: n=7) når det ikke forelå noen blødning. Medianverdien for den terminale halveringstiden av VWF:RCo (2-kompartmentmodell) var 9,9 timer (intervall: 2,8 til 51,1 timer). Medianverdien for den initiale halveringstiden var 1,47 timer (intervall: 0,28 til 13,86 timer). Medianverdien for *in vivo*-utbyttet av VWF:RCo-aktiviteten, var 1,9 (IE/dl)/(IE/kg) [intervall: 0,6 til 4,5 (IE/dl)/(IE/kg)]. Medianverdien for AUC var 1664 IE/dl*time (intervall: 142-3846 IE/dl*time), medianverdien for MRT (median residence time) var 13,7 timer (intervall: 3,0 til 44,6 timer), og medianverdien for clearance var 4,81 ml/kg/time (intervall: 2,08 til 53,0 ml/kg/t).

Maksimalt plasmanivå av VWF inntreffer vanligvis ca. 50 min etter injeksjon. Maksimalt plasmanivå av FVIII inntreffer mellom 1 og 1,5 timer etter injeksjon.

Faktor VIII
Etter intravenøs injeksjon øker faktor VIII-aktiviteten (FVIII:C) raskt. Siden faller aktiviteten først raskt, deretter langsommere. Studier med pasienter med hemofili A viste at halveringstiden var 12,6 timer (median) med et intervall på 5,0 til 27,7 timer og en median for totalt FVIII *in vivo*-utbytte på 1,73 IE/dl per IE/kg (0,5-4,13). MRT (median residence time) var 19,0 timer (intervall: 14,8 til 40,0 timer), medianen for AUC var 36,1 (%*t)/(IE/kg)(intervall: 14,8 til 72,4 (%*t)/(IE/kg)) og medianen for clearance var 2,8 ml/kg/t (intervall: 1,4 til 6,7 ml/kg/t).

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetiske data er ikke tilgjengelige for pasienter yngre enn 12 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Haemate inneholder virkestoffene faktor VIII og von Willebrands faktor. De er utvunnet fra humant plasma og har samme virkning som de endogene substansene i plasma. Den prekliniske dokumentasjonen viser ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetsstudier med enkel dosering og studier av lokal toleranse. Konvensjonelle studier med gjentatt doseringer er ikke utført med Haemate pga. utvikling av potensielle antistoffer mot heterologe humane proteiner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:
Humant albumin
Glysin
Natriumsitrat
Natriumklorid
Saltsyre eller natriumhydroksid for pH-justering.

Væske:
Vann til injeksjonsvæsker 5 ml, 10 ml eller 15 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker enn de som er angitt under pkt. 6.1.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering er kjemisk og fysikalsk stabilitet vist i 3 timer ved romtemperatur (høyst 25°C). Av mikrobiologiske hensyn og siden Haemate ikke inneholder konserveringsmiddel, bør det rekonstituerte legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke administreres umiddelbart, skal oppbevaring ikke overskride 3 timer ved romtemperatur.

Oppløsningen skal benyttes umiddelbart etter at den er overført til sprøyten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

Hetteglass av klart glass, Type I eller II med gummipropp (lateksfri), aluminiumforsegling og plasthette (flip-off).

Væske:
Hetteglass av klart glass, Type I med gummipropp (lateksfri), aluminiumforsegling og plasthette (flip-off).

Pakningsstørrelser:
250 IE koagulasjonsfaktor VIII / 600 IE von Willebrands faktor: 1x(pulver og 5 ml væske)
500 IE koagulasjonsfaktor VIII / 1200 IE von Willebrands faktor: 1x(pulver og 10 ml væske)
1000 IE koagulasjonsfaktor VIII / 2400 IE von Willebrands faktor: 1x(pulver og 15 ml væske)

Eske (250 IE FVIII / 600 IE VWF) inneholder:
- 1 hetteglass med pulver
- 1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
- 1 overføringssett med filter 20/20

Tilbehør for administrering (indre emballasje):
- 1 engangssprøyte, 5 ml
- 1 venepunkturslange
- 2 spritservietter
- 1 plaster

Eske (500 IE FVIII / 1200 IE VWF) inneholder:
- 1 hetteglass med pulver
- 1 hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker
- 1 overføringssett med filter 20/20

Tilbehør for administrering (indre emballasje):
- 1 engangssprøyte, 10 ml
- 1 venepunkturslange
- 2 spritservietter
- 1 plaster

Eske (1000 IE FVIII / 2400 IE VWF) inneholder:
- 1 hetteglass med pulver
- 1 hetteglass med 15 ml vann til injeksjonsvæsker
- 1 overføringssett med filter 20/20

Tilbehør for administrering (indre emballasje):
- 1 engangssprøyte, 20 ml
- 1 venepunkturslange
- 2 spritservietter
- 1 plaster

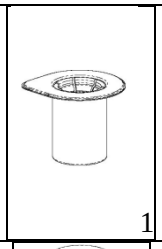
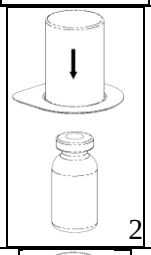
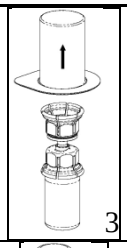
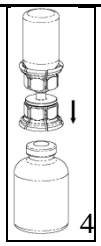
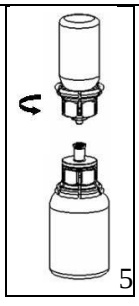
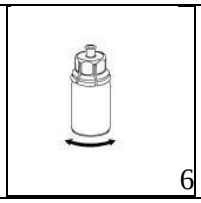
Hver pakning inneholder følgende tilbehør:
- 1 overføringssett med filter 20/20
- 1 engangssprøyte
- 1 injeksjonssett
- 2 spritservietter
- 1 plaster

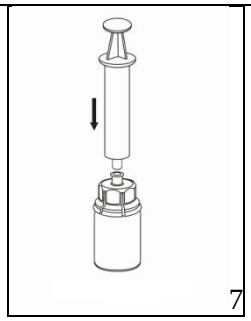
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

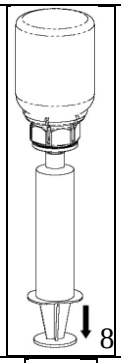
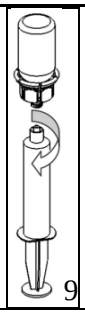
Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende. Etter filtrering/fylling av sprøyten (se nedenfor) men før administrering, skal oppløsningen kontrolleres visuelt med hensyn på partikler og misfarging. Selv om instruksjonene for oppløsning følges nøye, er det ikke uvanlig at enkelte flak eller partikler finnes igjen i oppløsningen. Filteret i Mix2Vial-settet fjerner disse partiklene helt. Filtrering påvirker ikke doseberegningene. Ikke bruk løsninger som fortsatt er blakket eller inneholder partikler eller flak etter filtrering.

Tilberedning og opptrekk i sprøyten må gjøres under aseptiske forhold.

Tilberedning av oppløsningen og opptrekk i sprøyten
Varm væsken til romtemperatur. Fjern plasthetten fra både hetteglasset med Haemate og hetteglasset med væske. Vask toppen av gummiproppene med antiseptisk oppløsning og la dem tørke før Mix2Vial-pakningen åpnes.

 1	1. Åpne Mix2Vial pakningen ved å dra av lokket. **Ikke** ta Mix2Vial-settet ut av blisterpakningen.
 2	2. Plassér hetteglasset med oppløsningsvæske på en jevn, ren flate og hold godt rundt hetteglasset. Ta blisterpakningen med Mix2Vial-settet og press spissen på den blå adapter-delen **rett ned** gjennom proppen til oppløsningsvæsken.
 3	3. Blisterpakningen fjernes forsiktig fra Mix2Vial-settet ved å ta et tak i kanten ovenfra og dra **rett opp**. Forsikre deg om at du bare fjerner blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.
 4	4. Sett hetteglasset med Haemate støtt på underlaget. Snu oppløsningsvæsken med Mix2Vial-settet, og press spissen på den gjennomsiktige adapter-delen **rett ned** gjennom proppen til hetteglasset med Haemate. Oppløsningsvæsken vil automatisk renne over til hetteglasset med Haemate.
 5	5. Ta tak i den delen av Mix2Vial-settet der hetteglasset med Haemate er festet med den ene hånden, og den delen av Mix2Vial-settet der hetteglasset med oppløsningsvæsken er festet, med den andre hånden, og skru settet forsiktig i to deler for å unngå skumdannelse. Kast hetteglasset det har vært oppløsningsvæske, inkludert den blå Mix2Vial-delen.
 6	6. Roter forsiktig Haemate-hetteglasset mens den gjennomsiktige adapteren fortsatt er påsatt, inntil pulveret er fullstendig oppløst. Hetteglasset skal ikke rystes.

 7	7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Mens hetteglasset med Haemate står rett, koples sprøyten sammen med Luer-lock-delen på Mix2Vial-adapteret. Press luft inn i hetteglasset med Haemate.

 8	8. Mens sprøytestempelet holdes inne, snus hetteglasset (sammen med settet og sprøyten) opp ned. Trekk oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stemplet sakte ut.
 9	9. Kontroller at hele oppløsningen er overført til sprøyten. Hold godt rundt sprøyten (sprøytestemplet skal peke nedover) og skru det gjennomsiktige Mix2Vial-adapteret løs fra sprøyten.

Injiser oppløsningen umiddelbart som langsom intravenøs injeksjon eller infusjon (se pkt. 4.2 under Administrasjonsmåte). Vær nøye og pass på at det ikke kommer blod inn i den fylte sprøyten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Haemate 250 IE FVIII /600 IE VWF: 09-6751
Haemate 500 IE FVIII /1200 IE VWF: 09-6752
Haemate 1000 IE FVIII /2400 IE VWF: 09-6753

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2011-01-31/23.06.2015

10. OPPDATERINGSDATO

16.10.2023