

3. april 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Haemate, pulver og solvens til injektions- og infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
06261

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Haemate

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas indeholder nominelt

500/1000 IE human koagulationsfaktor VIII (FVIII).

1200/2400 IE human von Willebrand-faktor (VWF).

Efter rekonstitution med 10 ml solvens indeholder Haemate 500 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF. Efter rekonstitution med 15 ml indeholder Haemate 1000 66,6 IE/ml FVIII og 160 IE/ml VWF.

FVIII-aktiviteten (IE) bestemmes ved hjælp af den Europæiske Farmakopés kromogene assay. Haemates specifikke FVIII-aktivitet er ca. 2-6 IE FVIII/mg protein.

Aktiviteten af VWF (IE) måles ud fra ristocetin kofaktor-aktivitet (VWF:RCo) sammenholdt med den internationale standard for koncentration af von Willebrand-faktor (WHO). Haemates specifikke VWF-aktivitet er ca. 5-17 IE VWF:RCo/mg protein.

Haemate fremstilles af plasma fra humane donorer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium:

500 IE – ca. 113 mmol/l (2,6 mg/ml)

1000 IE – ca. 150 mmol/l (3,5 mg/ml)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektions- og infusionsvæske, opløsning.

Et hvidt pulver og en klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med von Willebrands sygdom (VWD), hvor behandling med desmopressin (DDAVP) er utilstrækkeligt eller kontraindiceret.

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII mangel og ved erhvervet faktor VIII-mangel.).

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen af von Willebrands sygdom eller hæmofili A bør indledes under overvågning af en læge med erfaring i hæmofilibehandling.

Dosering

Von Willebrands sygdom (VWD)

Det er vigtigt at beregne dosis med brug af det specificerede antal IE VWF:RCo.

Administration af 1 IE VWF:RCo pr. kg legemsvægt forventes at øge aktiviteten af VWF:RCo i blodcirkulationen med ca. 2 % (0,02 IE/ml) af den normale aktivitet.

Målet er at opnå et niveau på >0,6 IE/ml (60 %) VWF:RCo og >0,4 IE/ml (40 % FVIII:C).

For at opnå hæmostase anbefales normalt 40-80 IE/kg von Willebrand-faktor (VWF:RCo) og 20-40 IE FVIII:C pr. kg legemsvægt.

En initial dosis von Willebrand-faktor på 80 IE/kg kan være nødvendigt, specielt hos patienter med von Willebrands sygdom type 3. Disse patienter kan have behov for højere doser end patienter med andre typer af von Willebrands sygdom for at opretholde et tilstrækkeligt niveau.

Blødningsprofylakse ved kirurgi eller alvorlige skader:

For at hindre omfattende blødninger under eller efter et kirurgisk indgreb bør administrationen indledes 1-2 timer før indgrebet.

Infusionen gentages med passende doser hver 12.-24. time. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske tilstand, blødningens art og sværhedsgrad samt niveauet af såvel VWF:RCo og FVIII:C.

Langtidsbehandling med et von Willebrand-præparat, som indeholder FVIII, kan give en for stor øgning af FVIII:C. Efter 24-48 timers behandling bør det overvejes at reducere dosis og/eller forlænge dosisintervallet for at undgå en ukontrollabel stigning i FVIII:C.

Pædiatrisk population

Hos børn baseres doseringen på legemsvægt og kan generelt følge samme retningslinjer som hos voksne. Dosisintervallet skal tilpasses den kliniske virkning i det enkelte tilfælde.

Hæmofili A

Monitorering af behandling

Det anbefales at måle faktor VIII-niveauet under behandlingen med henblik på justering af dosis og interval mellem infusionerne. Enkelte patienter kan udvise afvigende resultater for faktor VIII, idet de opnår andre værdier for *in vivo*-recovery og andre halveringstider. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Særligt ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsterapien vha. koagulationsanalyse (faktor VIII- aktivitet i plasma) uundværlig.

Patienter bør monitoreres for udvikling af inhibitorer mod faktor VIII.

Dosering og varighed af substitutionsterapi afhænger af sværhedsgraden af Faktor VIII-mangel og af blødningens lokalisation og omfang samt patientens kliniske tilstand.

Det er vigtigt at beregne dosis med brug af det specificerede antal IE FVIII:C.

Det antal faktor VIII-enheder, som administreres, angives i internationale enheder (IE), som svarer til den gældende WHO-koncentratstandard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma angives enten som procent (i forhold til normalt plasma) eller, hvilket er at foretrække, i IE (i forhold til international standard for faktor VIII i plasma). En IE faktor VIII-aktivitet svarer til mængden af faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma.

P.n.-behandling

Beregningen af den rette dosering af faktor VIII baseres på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med ca. 2 % (2 IE/dl) i forhold til den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

- Antal enheder = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII:C-stigning (%) x 0,5.

Den mængde, som skal gives og dosisintervallet bør tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde.

Såfremt de nedenfor anførte blødningsepisoder indtræffer, bør faktor VIII-aktiviteten ikke falde til under det angivne plasmaniveau af faktor VIII-aktivitet (i % eller IE/dl af normalværdien) i den pågældende periode. Tabellen nedenfor kan anvendes som vejledning til beregning af dosis ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/Type kirurgisk indgreb	Terapeutisk nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisinterval (timer) Behandlingsvarighed (dage)
Hæmoragi Tidlig hæmartrose, muskel- eller oral blødning	20-40	Gentages hver 12.-24. time i mindst 1 døgn, indtil det skønnes, at blødningen er ophørt, bedømt ud fra smerter, ophør eller heling.

Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Infusionen gentages hver 12.-24. time i 3-4 dage eller længere, indtil ophør af smerter og akut indskrænkning i bevægelighed.
Livstruende blødning	60-100	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil faren er overstået.

Kirurgi		
Mindre indgreb inklusive tandudtrækning	30-60	Infusion hver 24. time i mindst 1 døgn, indtil heling opnås.
Større indgreb	80-100 (præ- og postoperativt)	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil der indtræder tilstrækkelig sårheling, og derefter behandles i mindst 7 dage til, for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (30-60 IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den normale dosis 20-40 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt, som gives i intervaller på 2-3 døgn. Kortere intervaller eller højere doser kan være nødvendige i enkelte tilfælde, især hos yngre patienter.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende dosering af Haemate til børn.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Opløsningen tilberedes som beskrevet i pkt. 6.6. Den brugsklare opløsning skal opvarmes til stue- eller legemstemperatur før administration. Opløsningen skal anvendes umiddelbart efter, at den er overført til sprøjten. Den gives som langsom intravenøs injektion med en hastighed, som passer patienten.

Administration af større mængder kan ske som en infusion. I så fald skal den brugsklare opløsning fra flere hætteglas overføres til en egnet infusionspose eller -pumpe.

Injektions-/infusionshastigheden må ikke overstige 4 ml/minut. Hold patienten under observation for eventuelle umiddelbare reaktioner. Hvis der opstår en reaktion, som kan være relateret til administration af Haemate, skal infusionshastigheden sættes ned eller infusionen afbrydes afhængigt af patientens tilstand (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner kan forekomme. Patienterne skal instrueres om omgående at seponere lægemidlet og kontakte lægen i tilfælde af symptomer på overfølsomhed. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, pibende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

Shock skal behandles i henhold til gældende retningslinjer.

Haemate 500 IE FVIII / 1200 IE VWF indeholder 26 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Haemate 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF indeholder 52,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,6 % af den WHO-anbefalede Maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Von Willebrands sygdom (VWD)

Der foreligger en risiko for dannelse af tromboser inklusive lungeemboli, især hos patienter med kendte kliniske eller laboratoriemæssige risikofaktorer (f.eks. perioperative perioder uden tromboseprofylakse, manglende tidlig mobilisering eller adipositas, overdosering eller cancer). Patienter i risikogruppen bør derfor overvåges for tidlige tegn på trombose. Profylakse af venøs tromboemboli bør iværksættes i henhold til gældende rekommandationer.

Ved anvendelse af et VWF-præparat skal den behandlende læge være opmærksom på, at langtidsbehandling kan give en for stor øgning af FVIII:C. Plasmakoncentrationen af FVIII:C bør følges hos patienter, som får VWF-præparater, der indeholder FVIII, for at undgå alt for høje plasmakoncentrationer i længere tid, da dette kan øge risikoen for tromboser. Antitrombotiske forholdsregler bør overvejes.

Patienter med von Willebrands sygdom, specielt type 3, kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod VWF. Hvis de forventede koncentrationer af VWF:RCo i plasma ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med normale doser, skal der udføres en analyse for at fastslå, om der udvikles VWF-inhibitorer. Hos patienter med høje niveauer af inhibitorer er VWF-behandlingen muligvis ikke effektiv, og andre behandlingsformer må overvejes.

Hæmofili A

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test.

Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage men varer ved hele livet, selvom risikoen er 'ikke almindelig'.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laborietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsterapi med FVIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet.

Virussikkerhed

Standardforholdsregler til at forhindre, at infektioner overføres fra lægemidler, som er fremstillet ud fra humant blod eller plasma, omfatter selektion af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt indførelse af effektive fremstillingstrin til inaktivering/eliminering af vira. Trods dette kan risikoen for overførsel af infektiøse agens ikke helt udelukkes ved administration af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også nye, hidtil ukendte vira samt andre patogener.

Forholdsreglerne skal være fundet effektive mod indkapslede vira såsom humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) og for det uindkapslede hepatitis A-virus (HAV).

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod uindkapslede vira såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektioner kan være alvorlige for gravide kvinder (føtal infektion) og for personer med immundefekt eller forhøjet produktion af røde blodlegemer (f.eks. ved hæmolytisk anæmi).

Passende vaccination (hepatitis A og B) anbefales til patienter, som regelmæssigt/gentagne gange får humane plasmabaserede FVIII/VWF-præparater.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke identificeret interaktioner mellem VWF/FVIII og andre lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Reproduktionsforsøg hos dyr er ikke udført med FVIII/VWF.

Hæmofili A

På grund af sjælden forekomst af hæmofili A hos kvinder, foreligger der ingen oplysninger om anvendelse af faktor VIII under graviditet og amning.

Von Willebrands sygdom

Dette er ikke tilfældet med von Willebrands sygdom, da den nedarves autosomalt. Endvidere påvirkes kvinder mere end mænd på grund af de yderligere risici i form af menstruation, graviditet, selve forløsningen og gynækologiske komplikationer. Ud fra den erfaring, som er indhøstet efter markedsføringen, kan substitution med VWF ved behandling og profylakse af akutte blødninger anbefales. Der foreligger ikke data fra kliniske undersøgelser af substitutionsterapi med VWF hos gravide eller ammende kvinder.

Haemate bør således kun anvendes under graviditet og amning ved tvingende indikation.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Haemate påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring af lægemidlet.

Resumé af sikkerhedsprofilen

Under behandling af voksne og unge med Haemate kan der forekomme følgende bivirkninger:

Overfølsomheds- eller allergiske reaktioner, tromboemboliske hændelser og pyreksi.

Endvidere kan patienterne udvikle inhibitorer mod FVIII og VWF.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabellen nedenfor er opstillet i henhold til MedDRAs systemorganklasser.

Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Hypervolæmi	Ikke kendt
	Hæmolyse	Ikke kendt
	Inhibering af faktor VWF	Meget sjælden
	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs)* Meget almindelig (PUPs)*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Meget sjælden

Immunsystemet	Overfølsomhed (allergiske reaktioner)	Meget sjælden
Vaskulære sygdomme	Trombose Tromboemboliske hændelser	Meget sjælden Meget sjælden

*Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blod og lymfesystem

Ved behov for store eller hyppige doser, i tilfælde af inhibitorer eller i perioden op til eller efter en operation bør alle patienter overvåges for tegn på hypervolæmi. Patienter med blodtype A, B og AB bør desuden overvåges for tegn på intravasal hæmolyse og/eller faldende hæmatokrit.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er observeret feber i meget sjældne tilfælde.

Immunsystemet

Overfølsomheds- eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende fornemmelse/svien på injektionsstedet, kuldegysninger, rødmen, urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, sløvhed, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, stikkende fornemmelse, opkastninger, pibende vejtrækning) er forekommet i meget sjældne tilfælde og kan i visse tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi (herunder anafylaktisk shock).

Von Willebrand sygdom (VWD)

Blod og lymfesystem

Patienter med VWD, specielt type 3, kan meget sjældent udvikle neutraliserende antistoffer mod VWF. Såfremt sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som et utilstrækkeligt klinisk respons. Sådanne antistoffer udfældes og kan vise sig samtidig med anafylaktiske reaktioner, hvorfor patienter med tilfælde af anafylaktiske reaktioner bør undersøges for forekomst af inhibitorer.

I alle sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialcenter for hæmofili.

Vaskulære sygdomme

Udvikling af trombotiske/tromboemboliske hændelser (inklusive lungeemboli) i meget sjældne tilfælde.

Hos patienter, som får VWF-præparater, kan alt for høje plasmakoncentrationer af FVIII:C i længere perioder indebære en øget risiko for tromboser (se også pkt. 4.4).

Hæmofili A

Blod og lymfesystem

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med Haemate. Hvis disse inhibitorer opstår, kan

tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilcenter.

Vedrørende virussikkerhed, se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Hos børn forventes bivirkningers hyppighed, art og sværhedsgrad at være som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med VWF og FVIII.

Risikoen for trombose kan dog ikke udelukkes ved en ekstremt høj dosis, specielt af VWF-præparater med høj koncentration af FVIII.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 02 BD 06. Blodkoagulationsfaktorer.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Hæmostatika: Blodkoagulationsfaktorer, von Willebrand-faktor og koagulationsfaktor VIII i kombination.

Von Willebrands faktor (VWF)

Haemate virker på samme måde som endogen VWF.

Von Willebrand-faktor fungerer desuden som beskyttende protein for faktor VIII og endog som mediator for trombocytadhæsionen til steder med karlæsioner, og VWF har den vigtigste rolle i trombocytaggregationen.

Administration af VWF korrigerer hæmostatiske afvigelser hos patienter med VWF-mangel på to måder:

- VWF genetablerer trombocytadhæsion til det vaskulære subendotel på stedet for karlæsion (idet faktoren bindes både til det vaskulære subendotel og til trombocytmembranen) og giver primær hæmostase, hvilket viser sig som nedsat blødningstid. Denne virkning indtræffer umiddelbart og skyldes i væsentlig grad det høje indhold af højmolekylære VWF-multimerer.

- VWF forhælder korrektion af den associerede FVIII-mangel. Ved intravenøs administration bindes VWF til endogen FVIII (som patienten danner normalt), og ved at stabilisere denne faktor undgås det, at den hurtigt nedbrydes. På grund af dette genopretter administration af ren VWF (VWF-præparat med lavt indhold af FVIII) FVIII:C-niveauet til et normalt niveau som en sekundær effekt med nogen forhaling efter den første infusion.

Administration af VWF-præparat, som indeholder FVIII:C, genopretter derimod umiddelbart FVIII:C til et normalt niveau efter den første infusion.

Faktor VIII

Haemate virker på samme måde som endogen FVIII.

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion hos en patient med hæmofili bindes faktor VIII til von Willebrand-faktoren i patientens kredsløb.

Aktiveret faktor VIII accelererer, som en cofaktor for aktiveret faktor IX, omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner prothrombin til thrombin, hvorefter thrombin omdanner fibrinogen til fibrin, hvorved der kan dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbundet arvelig defekt i koagulationsmekanismen, som skyldes nedsat faktor VIII-aktivitet. Den fører til kraftige blødninger i led, muskler eller indre organer enten i form af spontane blødninger eller som følge af traume på grund af ulykke eller kirurgi. Ved substitutionsterapi øges plasmakoncentrationen af faktor VIII, hvilket muliggør en midlertidig afhjælpning af faktor VIII-manglen og dermed en afhjælpning af blødningstendensen.

Det bør bemærkes, at den årlige blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Von Willebrands faktor (VWF)

Farmakokinetikken af Haemate er undersøgt hos 28 VWD-patienter (type 1: n=10, type 2A: n=10, type 2M: n=1, type 3: n=7), mens der ikke forekom blødning. Medianværdien for den terminale halveringstid af VWF:RCo (to-kompartimentmodel) var 9,9 timer (interval: 2,8 til 51,1 timer). Medianværdien for den initiale halveringstid var 1,47 timer (interval: 0,28 til 13,86 timer). Medianværdien for *in vivo*-recovery af VWF:RCo-aktiviteten var 1,9 (IE/dl)/(IE/kg) [interval: 0,6 til 4,5 (IE/dl)/(IE/kg)]. Medianværdien for AUC var 1664 IE/dl*time (interval 142 til 3846 IE/dl*time), medianværdien for MRT (median residence time) var 13,7 timer (interval 3,0 til 44,6 timer), og medianværdien for clearance var 4,81 ml/kg/time (interval 2,08 til 53,0 ml/kg/time).

Maksimal plasmakoncentration af VWF indtræffer sædvanligvis ca. 50 minutter efter injektion. Maksimal plasmakoncentration af FVIII indtræffer mellem 1 og 1,5 time efter injektion.

Faktor VIII

Efter intravenøs injektion øges faktor VIII-aktiviteten (FVIII:C) hurtigt. Sidenhen aftager aktiviteten først hurtigt og derefter med lavere hastighed. Undersøgelser hos patienter med hæmofili A viste, at halveringstiden var 12,6 timer (median) med et interval på 5,0 til 27,7 timer) og en medianværdi for totalt FVIII *in vivo*-recovery på 1,73 IE/dl pr. IE/kg

(0,5-4,13). MRT (median residence time) var 19,0 timer (interval 14,8 til 40,0 timer), medianværdien for AUC var 36,1 (% * time)/(IE/kg) (interval 14,8 til 72,4 (% * time)/(IE/kg)), og medianværdien for clearance var 2,8 ml/kg/time (interval 1,4 til 6,7 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Haemate indeholder faktor VIII og von Willebrand-faktor som de aktive indholdsstoffer. De er udvundet af humant plasma og har samme virkning som de endogene substanser i plasma. Efter administration af Haemate i enkeltdoser hos forskellige dyrearter sås ingen toksicitet. Prækliniske undersøgelser af gentagen dosistoksicitet (kronisk toksicitet, karcinogenicitet og mutagenicitet) kan ikke udføres i konventionelle dyremodeller pga. udvikling af antistoffer efter administration af heterologt humant protein.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Humant albumin

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Natriumhydroxid eller saltsyre (i små mængder til justering af pH).

Medfølgende solvens

Vand til injektionsvæsker 10 ml eller 15 ml.

6.2 Uforlideligheder

Bør ikke blandes med andre lægemidler, infusionsvæsker eller solvenser end dem, der er anført under pkt. 6.1.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 8 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Opløsningen skal anvendes umiddelbart efter, at den er overført til sprøjten.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas med pulver

Hætteglas i form af ufarvet glastrør, type II-glas (Ph. Eur.) med gummiprop (latex-fri) til infusion, plastlukke og aluminiumshætte.

Hætteglas med solvens (vand til injektionsvæsker)

Hætteglas i form af ufarvet glasrør, type I-glas (Ph. Eur.) med gummiprop (latex-fri) til infusion, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser

500 IE FVIII / 1200 IE VWF 1× (pulver og 10 ml solvens)

1000 IE FVIII / 2400 IE VWF 1× (pulver og 15 ml solvens)

Æske (500 IE FVIII / 1200 IE VWF) indeholdende

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
- 1 overføringssæt med filter 20/20

Tilbehør til administration (indre æske)

- 1 engangssprøjte, 10 ml
- 1 injektionssæt
- 2 alkoholswabs
- 1 plaster

Æske (1000 IE FVIII / 2400 IE VWF) indeholdende

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 15 ml vand til injektionsvæsker
- 1 overføringssæt med filter 20/20

Tilbehør til administration (indre æske)

- 1 engangssprøjte, 20 ml
- 1 injektionssæt
- 2 alkoholswabs
- 1 plaster

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

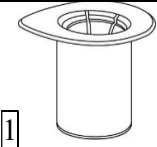
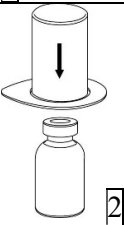
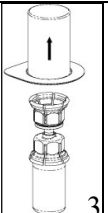
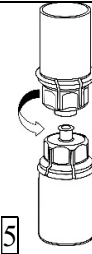
Generelt

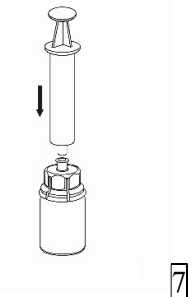
Opløsningen skal være klar eller lettere opaliserende. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives. Selv om anvisningerne for rekonstitution af præparatet følges nøje, er det ikke usædvanligt, at der stadig forekommer enkelte fnug eller partikler. Filteret i Mix2Vial-sættet fjerner disse partikler helt. Filtreringen påvirker ikke dosisberegninger. Anvend ikke opløsninger som stadig er grumsede eller indeholder partikler eller fnug efter filtreringen.

Tilberedning af opløsning og fyldning af sprøjte skal ske under aseptiske forhold.

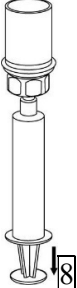
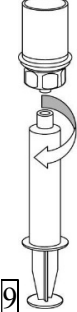
Tilberedning af opløsningen

Opvarm solvensen til stuetemperatur. Fjern plastlukke fra både hætteglas med pulver og hætteglas med solvens. Rengør gummipropperne udenpå med en aseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

	1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække forseglingen af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen.
	2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan, ren overflade og hold fast i hætteglasset. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem hætteglassets prop.
	3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten ovenfra og trække den lige op. Sørg for kun at fjerne emballagen, ikke selve Mix2Vial-sættet.
	4. Stil hætteglasset med pulver på et plant fast underlag. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen løber automatisk over i hætteglasset med pulver.
	5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret, og skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele for at undgå dannelse af skum. Kasser hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-del monteret.
	6. Roter forsigtigt hætteglasset med pulver med den transparente adapter monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.

	7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Monter sprøjten på Mix2Vials luer lock-tilkobling, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset.
---	--

Fyldning af sprøjte og administration:

	8. Hold stemplet i bund og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.
	9. Kontroller, at al opløsning er overført til sprøjten. Tag godt fat i sprøjten (hold sprøjten med stemplet nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten.

Administrer opløsningen langsomt (se pkt. 4.2 under Administration). Sørg omhyggeligt for, at der ikke kommer blod op i den fyldte sprøjte.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant
CSL Behring AB
Berga Backe 2
182 17 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

11799

9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
2. maj 1985
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
3. april 2020