

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WILFACTIN 100 IE/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane Von-Willebrand-factor100 IE*
per 1 ml bereide oplossing

Een flacon bevat 1000 IE humane Von-Willebrand-factor in 10 ml na bereiding.

*De sterkte van Von-Willebrand-factor (IE) wordt bepaald aan de hand van de activiteit van ristocetine-cofactor (VWF:RCo) in vergelijking met de internationale standaard voor Von-Willebrand-factor-concentraat (WHO).

Vóór toevoeging van albumine is de specifieke activiteit van WILFACTIN groter dan of gelijk aan 50 IE VWF:RCo/mg eiwit.

Het residuale humane coagulatie factor-VIII in WILFACTIN is gewoonlijk kleiner dan of gelijk aan 10 IE/100 IE VWF:RCo. De factor-VIII potency is bepaald met de chromogene bepaling uit de Europese Pharmacopoeia.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie sectie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

WILFACTIN is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van hemorragie of bloedingen veroorzaakt door operaties bij de ziekte van Von Willebrand (VWD) wanneer de behandeling met uitsluitend desmopressine (DDAVP) faalt of gecontraïndiceerd is.

WILFACTIN dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van hemofilie A.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling van de ziekte van Von Willebrand dient te worden uitgevoerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van stoornissen in de hemostase.

Dosering

In het algemeen doet de toediening van één IE/kg Von-Willebrand-factor de circulatie van VWF:RCo toenemen met 0,02 IE/ml (2%).

VWF:RCo > 0,6 IE/ml (60%) en FVIII:C > 0,4 IE/ml (40%) moeten worden verkregen.

Pas wanneer de activiteit van FVIII-coagulans (FVIII:C) 0,4 IE/ml (40%) bedraagt, is hemostase verzekerd. Het injecteren van uitsluitend Von-Willebrand-factor leidt niet tot een maximale verhoging van FVIII:C gedurende minimaal 6 tot 12 uur. Het kan niet direct het FVIII:C gehalte corrigeren. Daarom is het bij patiënten met een baseline-plasmawaarde voor FVIII:C onder deze kritieke waarde, in alle situaties waarin een snelle correctie van de hemostase dient te worden bereikt (zoals bij de behandeling van hemorragie, ernstig letsel en spoedoperaties) noodzakelijk bij de eerste injectie met Von-Willebrand-factor ook een factor VIII product toe te dienen. Hierdoor wordt voor FVIII:C een hemostase-plasmaniveau verkregen.

Indien een directe verhoging van FVIII:C echter niet noodzakelijk is, bijvoorbeeld als de baseline-waarde voor FVIII:C voldoende hoog is om zeker te zijn van hemostase of bij een geplande chirurgische ingreep, kan de arts besluiten het gelijktijdig toedienen van FVIII bij de eerste injectie van VWF achterwege te laten.

• **Begin behandeling**

De eerste dosis WILFACTIN voor de behandeling van hemorragie of bloedingen bedraagt 40 tot 80 IE/kg, gecombineerd met de benodigde hoeveelheid van een factor VIII product, berekend aan de hand van de baseline plasmawaarde voor FVIII:C van de patient om de benodigde plasmawaarde voor FVIII:C te bereiken, toe te dienen onmiddellijk voorafgaand aan de interventie of zo spoedig mogelijk na aanvang van het bloeden of het ernstige letsel. Bij een chirurgische ingreep dient dit 1 uur vóór de ingreep te worden toegediend.

Mogelijk is een aanvangsdosis van 80 IE/kg WILFACTIN nodig. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met VWD type 3, waarbij voor het op peil houden van de adequate waarden hogere doses nodig kunnen zijn dan bij andere typen VWD.

Wanneer is gekozen voor een chirurgische ingreep, dient de behandeling met WILFACTIN 12 tot 24 uur vóór de ingreep te beginnen en 1 uur vóór de ingreep te worden herhaald. In dit geval is het gelijktijdig toedienen van een factor-VIII-product niet vereist, aangezien lichaamseigen FVIII:C vóór de ingreep gewoonlijk de kritieke waarde van 0,4 IE/ml (40%) heeft bereikt. Bij iedere patiënt dient dit echter te worden gecontroleerd.

- **Volgende injecties**

Zo nodig dient de behandeling gedurende een of meerdere dagen te worden voortgezet met een geschikte dosis WILFACTIN, 40 tot 80 IE/kg per dag, dagelijks toe te dienen in 1 of 2 injecties. De dosis en duur van de behandeling zijn afhankelijk van de klinische status van de patiënt, het soort bloeding en de ernst van de bloeding, en de waarden voor zowel VWF:RCo als FVIII:C.

Op advies van een arts kan worden begonnen met thuisbehandeling, in het bijzonder bij lichte of matig ernstige bloedingen.

- **Profylaxe**

WILFACTIN kan worden toegediend als langetermijnprofylaxe. De dosis dient voor iedere patiënt te worden aangepast. Indien 2 à 3 maal per week een dosis WILFACTIN tussen 40 en 60 IE/kg wordt toegediend, treden er minder vaak bloedingen op.

Er zijn geen gegevens bekend uit een klinische studie die de reactie op het gebruik van WILFACTIN bij kinderen jonger dan 6 jaar en in patiënten die nooit behandeld zijn beschrijft.

Wijze van toediening

WILFACTIN bestaat uit een poeder dat vlak voor gebruik moet worden opgelost in water voor injectie, op een wijze die wordt beschreven in rubriek 6.6 (Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering).

WILFACTIN dient uitsluitend intraveneus te worden geïnjecteerd. Dit dient te gebeuren in één dosis, onmiddellijk na bereiding en met een maximale snelheid van 4 ml/minuut.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij actief bloedende patiënten wordt het aanbevolen om bij toediening van een Von-Willebrand-factor product met een laag FVIII gehalte tevens een FVIII product toe te dienen.

Zoals bij alle intraveneuze eiwitproducten kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Gedurende het inlopen van het infuus moet de patiënt nauwkeurig worden bewaakt en geobserveerd voor het geval de patiënt verschijnselen vertoont. Aan de patiënt dient informatie te worden verstrekt over de eerste verschijnselen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, algemene urticaria, druk op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Wanneer deze verschijnselen zich voordoen, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. Indien de patiënt in shock raakt, moet de standaard medische behandeling voor shock worden gevolgd.

Tot de standaardmaatregelen ter preventie van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die van menselijk bloed of plasma zijn gemaakt, behoren de selectie van donors, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke kenmerken van infectie en opname in het proces van doeltreffende productiestappen gericht op het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij de toediening van geneesmiddelen die van menselijk bloed of plasma zijn gemaakt niet volledig worden uitgesloten dat er infectieverwekkende agentia worden overgebracht. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als effectief beschouwd voor virussen met omhulsel, zoals HIV, HBV en HCV. De genomen maatregelen hebben mogelijk een beperkt effect tegen virussen zonder omhulsel, zoals HAV en parvovirus B19.

Een infectie met het parvovirus B19 kan ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (infectie van de foetus) en voor personen met immunodeficiëntie of toegenomen erythropoïese (bijvoorbeeld hemolytische anemie).

Een geschikte vaccinatie (hepatitis A en hepatitis B) moet worden overwogen voor patiënten die regelmatig uit menselijk plasma bereide Von-Willebrand-factor krijgen toegediend.

Aanbevolen wordt om elke keer dat WILFACTIN aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat het mogelijk blijft de patiënt en het partijnummer van het product met elkaar in verband te brengen.

Er bestaat een risico op het ontwikkelen van trombotische verschijnselen in het bijzonder voor patiënten die bekend zijn met klinische of uit laboratoriumonderzoek gebleken risicofactoren. Om deze reden dienen risicopatiënten te worden bewaakt voor het geval zij de eerste verschijnselen van trombose vertonen. De patiënt dient volgens de daarvoor geldende aanbevelingen te worden ingesteld op een profylaxe tegen veneuze trombo-embolie.

Patiënten met VWD, in het bijzonder type 3, kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen VWF aanmaken. Indien de verwachte plasmawaarden voor activiteit van VWF:RCo niet worden bereikt of het bloeden met een gepaste dosis niet kan worden gecontroleerd, dient een passende assay te worden gedaan om te bepalen of er een VWF-remmer aanwezig is. Bij patiënten met veel remmers is VWF-therapie mogelijk niet doeltreffend; andere behandelopties dienen dan te worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten dient te worden begeleid door een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met stoornissen in de hemostase.

Dit geneesmiddel bevat enig natrium.

Eén flacon (1000 IE) WILFACTIN bevat 0,3 mmol (6,9 mg) natrium. Bij toediening van meer dan 3300 IE (meer dan 1 mmol natrium) dient rekening gehouden te worden met patiënten met een natrium gecontroleerd dieet.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van VWF-producten met andere geneesmiddelen bekend.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken is de veiligheid van WILFACTIN tijdens zwangerschap en borstvoeding niet beoordeeld. Onderzoek bij dieren biedt niet voldoende zekerheid omtrent de veiligheid van dit geneesmiddel met betrekking tot reproductie, zwangerschap, ontwikkeling van de embryo of foetus en peri- en postnatale ontwikkeling.

Tijdens zwangerschap en borstvoeding dient WILFACTIN dan ook uitsluitend te worden toegediend als het duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen invloed waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals angio-oedeem, een branderig of bijtend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, roodheid van de huid, algemene urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, druk op de borst, tintelingen, overgeven en piepende ademhaling) zijn bijwerkingen die zelden zijn waargenomen bij het gebruik van Von-Willebrand-factor producten maar in sommige gevallen kunnen zij overgaan in ernstige anafylaxie (waaronder shock).

In zeldzame gevallen is koorts waargenomen.

Patiënten met VWD, in het bijzonder type 3, kunnen in zeer zeldzame gevallen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen VWF aanmaken. Indien dergelijke remmers aanwezig zijn, uit dit zich in onvoldoende klinische respons. Dergelijke antilichamen kunnen zich voordoen in nauwe samenhang met anaphylactische reacties. Derhalve dienen patiënten die een anaphylactische reactie doormaken onderzocht te worden op de aanwezigheid van een remmer. In dergelijke gevallen wordt altijd aanbevolen om contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Bij klinisch onderzoek bij 62 patiënten, van wie er 23 type 3 hadden, werden geen remmers gevonden na toediening van WILFACTIN.

Er bestaat een risico op het ontwikkelen van trombotische verschijnselen met name bij patiënten met bekende klinische of uit laboratoriumonderzoek gebleken risicofactoren.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie sectie 4.4.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met Von-Willebrand-factor gerapporteerd.

Trombo-embolische aandoeningen kunnen optreden in geval van hoge overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Hemostatica: humane Von-Willebrand-factor

ATC-code: B02BD

WILFACTIN werkt op dezelfde manier als endogene Von-Willebrand-factor.

Door toediening van Von-Willebrand-factor kunnen afwijkingen in de hemostase worden verholpen die zich voordoen bij patiënten met Von-Willebrand-factor deficiëntie (Ziekte van Von Willebrand). Het geneesmiddel heeft een tweeledig effect:

- VWF herstelt de hechting van bloedplaatjes aan het vasculaire subendotheel op de plaats van de vaatbeschadiging (aangezien het zich zowel aan het vasculaire subendotheel als aan het membraan van de bloedplaatjes bindt), waardoor primaire hemostase tot stand komt, zoals blijkt uit een verkorting van de bloedingstijd. Dit effect doet zich direct voor en het is bekend dat het in belangrijke mate afhankelijk is van de mate van polymerisatie van het eiwit.
- VWF veroorzaakt een vertraagde correctie van de geassocieerde factor VIII deficiëntie. Intraveneus toegediend, bindt VWF zich aan lichaamseigen FVIII (normaliter door de patiënt geproduceerd) en voorkomt door het stabiliseren van de factor dat deze snel wordt afgebroken. Dit zorgt voor een secundair effect na toediening van de eerste infusie: met het toedienen van zuivere VWF (VWF-product met een lage FVIII-waarde) wordt de waarde voor FVIII:C weer op het normale niveau gebracht. Dit effect is langdurig en houdt aan bij volgende injecties. Toediening van een FVIII:C bevattend VWF preparaat herstelt het FVIII:C gehalte naar normaal direct na de eerste infusie.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Bij een farmacokinetisch onderzoek met WILFACTIN bij 8 patiënten met de ziekte van Von Willebrand type 3 bleek dat het volgende geldt voor VWF:RCo:

- De maximale plasmawaarde wordt verkregen tussen 30 minuten en 1 uur na injectie.
- Het gemiddelde herstel bedraagt 2,1 IE/dl/IE/kg geïnjecteerd geneesmiddel.
- De halfwaardetijd ligt tussen 8 en 14 uur, met een gemiddelde van 12 uur.

De toename van de FVIII-waarden is progressief. De normale waarden herstellen zich na een periode die varieert van 6 tot 12 uur. De FVIII-waarden nemen toe met gemiddeld 6% (IE/dl) per uur. Derhalve geldt zelfs voor patiënten met een FVIII:C- waarde van aanvankelijk minder dan 5% (IE/dl) dat deze 6 uur na de injectie met circa 40% (IE/dl) stijgt en dat deze waarde gedurende 24 uur gehandhaafd blijft.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De Von-Willebrand-factor is een normaal bestanddeel van menselijk plasma en gedraagt zich als de fysiologische Von-Willebrand-factor. Op basis van gegevens uit verschillende pre-klinische onderzoeken met diermodellen, kan worden gesteld dat er geen bewijs is voor andere toxische effecten van WILFACTIN dan de effecten die verband houden met de immunogeniciteit van menselijk eiwit bij laboratoriumdieren. Het testen van de toxiciteit bij herhaalde doses is onuitvoerbaar vanwege de vorming van antilichamen tegen heteroloog eiwit bij diermodellen.

Preklinische gegevens bevatten geen aanwijzingen dat WILFACTIN mutageen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder: humane albumine, argininehydrochloride, glycine, natriumcitraat en calciumchloride

Oplosmiddel: water voor injectie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

WILFACTIN mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, met uitzondering van FACTANE (stollingsfactor VIII, bereid uit plasma).

Er dienen uitsluitend polypropyleen injectie-/infuussets te worden gebruikt, aangezien de behandeling kan falen als gevolg van adsorptie van humane Von-Willebrand-factor aan het inwendige oppervlak van bepaalde injectie-/infuusapparatuur.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

Uit microbiologisch opzicht wordt aanbevolen het product direct na bereiding te gebruiken. Bij 25 °C kan het product echter na 24 uur nog fysisch-chemisch stabiel zijn.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de oorspronkelijke verpakking bewaren. Niet bewaren boven 25 °C. Beschermen tegen licht. Niet invriezen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Een flacon (glas type I) met poeder + een flacon (glas type I of type II) met 10 ml oplosmiddel, voorzien van een overbrengsysteem (1 per doos).

6.6. Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Bereiding:

Werk volgens de geldende richtlijnen voor een aseptische procedure.

- Breng indien nodig de twee flacons (met poeder en oplosmiddel) op kamertemperatuur maar niet hoger dan 25°C.
- Verwijder het beschermkapje van de flacon met het oplosmiddel (water voor injectie) en van de flacon met het poeder.
- Ontsmet het oppervlak van beide stoppen.
- Verwijder de dop van het Mix2Vial-instrument. Bevestig, zonder het instrument uit de verpakking te halen, **het blauwe uiteinde van de Mix2Vial** aan de stop van de flacon met oplosmiddel.
- Verwijder de verpakking en gooi deze weg. Zorg dat u het nu blootgestelde gedeelte van het instrument niet aanraakt.
- Draai het geheel van de flacon met oplosmiddel en het instrument om en bevestig dit aan de flacon met poeder **met het doorzichtige gedeelte van het instrument**. Het oplosmiddel loopt nu automatisch in de flacon met poeder. Houd het geheel vast en zwenk het voorzichtig met een draaiende beweging tot het product volledig is opgelost.
- Houd het gedeelte met het bereide product in één hand en het gedeelte met het oplosmiddel in de andere en draai het Mix2Vial-instrument los om de flacons van elkaar te scheiden.

Het poeder lost over het algemeen uiterst snel op. Na maximaal 10 minuten hoort het volledig te zijn opgelost.

Het gereconstitueerde product dient voor toediening visueel geïnspecteerd te worden. De oplossing hoort helder of enigszins melkachtig wit te zijn. Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of bezinsel bevat.

Toediening:

- Houd de flacon met het bereide product verticaal terwijl u een steriele injectiespuit op het Mix2Vial-instrument schroeft. Zuig het product vervolgens langzaam op in de injectiespuit.
- Als het product is overgebracht naar de injectiespuit, houdt u de injectiespuit stevig vast (met de zuiger naar beneden), schoeft u het Mix2Vial-instrument los en vervangt u het door een intraveneuze naald of een vlindernaald.
- Verdrijf de lucht uit de spuit en voer een venapunctie uit na ontsmetting van het huidoppervlak.
- Injecteer intraveneus als één dosis, onmiddellijk na bereiding en met een maximale snelheid van 4 ml/minuut.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, Avenue des Tropiques
BP 305
LES ULIS
91958 Courtabœuf Cedex
FRANKRIJK

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32375

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

30-09-2008 / 30-09-2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

22-04-2010