

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Haemate® P 600 IE vWF / 250 IE FVIII

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

Haemate® P 1200 IE vWF / 500 IE FVIII

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

Haemate® P 2400 IE vWF / 1000 IE FVIII

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Haemate P 600 IE vWF / 250 IE FVIII bevat nominaal:

250 IE humane stollingsfactor VIII (FVIII).

600 IE humane Von Willebrandfactor (vWF).

Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

Elke flacon Haemate P 1200 IE vWF / 500 IE FVIII bevat nominaal:

500 IE humane stollingsfactor VIII (FVIII).

1200 IE humane Von Willebrandfactor (vWF).

Na reconstitutie met 10 ml water voor injectie bevat de oplossing 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

Elke flacon Haemate P 2400 IE vWF / 1000 IE FVIII bevat nominaal:

1000 IE humane stollingsfactor VIII (FVIII).

2400 IE humane Von Willebrandfactor (vWF).

Na reconstitutie met 15 ml water voor injectie bevat de oplossing 66,6 IE/ml FVIII en 160 IE/ml vWF.

De FVIII sterkte (IE) wordt bepaald via de Europese Farmacopee chromogene gehaltebepaling. De specifieke FVIII activiteit van Haemate P is ongeveer 2 – 6 IE FVIII / mg proteïne.

De vWF sterkte (IE) wordt bepaald aan de hand van de ristocetine cofactor activiteit (vWF:RCo) vergeleken met de Internationale Standaard voor von Willebrand factor concentraat (WGO). De specifieke vWF activiteit van Haemate P is ongeveer 5 – 17 IE vWF:RCo / mg proteïne.

Haemate P wordt geproduceerd uit plasma van menselijke donoren.

Hulpstof met bekend effect:

Natrium:

Haemate P 600 IE vWF / 250 IE FVIII en Haemate P 1200 IE vWF / 500 IE FVIII: ongeveer 113 mmol/l (2.6 mg/ml).

Haemate P 2400 IE vWF / 1000 IE FVIII: ongeveer 150 mmol/l (3,5 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie.

Wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziekte van von Willebrand (von Willebrand Disease, vWD)

Profylaxis en behandeling van hemorragie of chirurgische bloeding, wanneer desmopressine (DDAVP) behandeling alleen niet effectief of gecontra-indiceerd is.

Hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)

Profylaxis en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A.

Dit geneesmiddel mag gebruikt worden bij de behandeling van verworven factor VIII-deficiëntie en bij de behandeling van patiënten met antilichamen tegen factor VIII.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van vWD en hemofilie A moet gebeuren onder toezicht van een arts ervaren in de behandeling van hemostatische stoornissen.

Dosering

Ziekte van von Willebrand

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend op basis van het aantal gespecificeerde IE vWF:Rco.

In het algemeen verhoogt 1 IE/kg vWF:RCo de circulerende plasmaspiegel van vWF:RCo met 0.02 IE/ml (2 %).

Plasmaspiegels van vWF:RCo van > 0.6 IE/ml (60 %) en van FVIII:C van > 0.4 IE/ml (40 %) moeten bereikt worden.

Gewoonlijk zijn 40 – 80 IE/kg von Willebrand factor (vWF:RCo) en 20 – 40 IE FVIII:C/kg lichaamsgewicht aanbevolen om hemostase te bereiken.

Een aanvangsdosis van 80 IE/kg von Willebrand factor kan nodig zijn, voornamelijk bij patiënten met ziekte van von Willebrand type 3, waar behoud van adequate plasmaspiegels een grotere dosis kan vereisen dan bij andere types van de ziekte van von Willebrand.

Preventie van hemorragie in geval van chirurgie of ernstig trauma:

Voor de preventie van een overmatige bloeding tijdens of na chirurgie dient de injectie te starten 1 tot 2 uur vóór de chirurgische ingreep.

De toediening van een geschikte dosis dient elke 12 – 24 uur herhaald te worden. De dosering en de behandelingsduur hangen af van de klinische status van de patiënt, het type en de ernst van de bloeding, en vWF:RCo en FVIII:C plasmaspiegels.

Bij het gebruik van een von Willebrand factor geneesmiddel dat FVIII bevat, dient de behandelende arts zich ervan bewust te zijn dat een voortgezette behandeling aanleiding kan geven tot een overmatige stijging van FVIII: C. Teneinde een ongecontroleerde stijging van FVIII:C te vermijden, dient men na 24 – 48 uur behandeling een vermindering in dosis en/of een verlenging van het dosisinterval te overwegen.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen wordt afgestemd op het lichaamsgewicht en is bijgevolg in het algemeen gebaseerd op dezelfde richtlijnen als voor volwassenen. De toedieningsfrequentie moet altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Hemofilie A

Monitoring van de behandeling

Tijdens behandeling is een geschikte bepaling van factor VIII-spiegel aanbevolen als richtlijn voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige controle van de substitutietherapie middels een stollingsanalyse (plasma factor VIII-activiteit) essentieel. De respons op factor VIII kan van patiënt tot patiënt verschillen, waardoor er verschillende waarden van in vivo opbrengsten worden bereikt en verschillende halfwaardetijden worden aangetoond.

Patiënten moeten gecontroleerd worden op de ontwikkeling van factor VIII-remmers. Zie ook rubriek 4.4.

De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van het tekort aan factor VIII, van de plaats en mate van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend op basis van het aantal gespecificeerde IE FVIII:C.

Het aantal eenheden van factor VIII dat toegediend wordt, wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die betrekking hebben op de huidige WGO concentraat standaard voor factor VIII-producten. Factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) of bij voorkeur in Internationale Eenheden IE (t.o.v. een internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit is gelijk aan die hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de vereiste dosering factor VIII is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasmafactor VIII-activiteit met 2.0 % (2 IE/dl) van de normale waarde verhoogt. De vereiste dosering wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht [kg] x gewenste factor VIII-toename [% of IE/dl] x 0.5.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Bij de volgende bloedingssituaties mag de factor VIII-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of IE/dl) in de betreffende periode. De volgende tabel kan gebruikt worden als hulpmiddel bij de dosering tijdens bloedingsperiodes of operaties:

Mate van bloeding / Soort chirurgische ingreep	Vereiste factor VIII waarde (% of IE/dl)	Doseringfrequentie (uren) / Duur van behandeling (dagen)
Bloeding		
Lichte gewrichtsbloeding, spierbloeding of orale bloeding	20 – 40	Elke 12 – 24 uur herhalen. Tenminste 1 dag, tot de bloeding zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grote gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematomen	30 – 60	Infusie elke 12 – 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60 – 100	Elke 8 – 24 uren infusie herhalen tot gevaar is geweken.

Operatie		
Klein, waaronder tandextractie	30 – 60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag totdat genezing is bereikt.
Groot	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Infusie elke 8 – 24 uur herhalen totdat er sprake is van adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen om een factor VIII-activiteit van 30 % - 60 % (IE/dl) te handhaven.

Profylaxe

Voor een langdurige profylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinische studies betreffende de dosering van Haemate P bij kinderen.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Bereid het geneesmiddel volgens de beschrijving in rubriek 6.6. De bereide oplossing moet tot kamer- of lichaamstemperatuur verwarmd worden, voordat ze wordt toegediend. Injecteer langzaam intraveneus met een snelheid die de patiënt goed verdraagt. Zodra het product is overgebracht in de injectiespuit dient het onmiddellijk te worden gebruikt.

In het geval dat grotere hoeveelheden van de factor toegediend moeten worden, kan dit ook door infusie gebeuren. Hiervoor dient de bereide oplossing overgebracht te worden in een goedgekeurd infusiesysteem.

De injectie- of infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 4 ml per minuut. Observeer de patiënt om na te gaan wat zijn onmiddellijke reactie is. Als er een reactie optreedt die te wijten zou kunnen zijn aan de toediening van Haemate P, moet de infusiesnelheid verminderd worden of moet de infusie gestopt worden afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt (zie ook rubriek 4.4.).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, is het aangewezen om de naam en het lotnummer van het toegediende product te noteren.

Overgevoeligheid

Er kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Indien symptomen van overgevoeligheid zich voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het product onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de beginsymptomen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, benauwdheid op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. In geval van shock moet de huidige medische behandeling voor shock toegepast worden.

Haemate P 600 IE vWF/250 IE FVIII bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per vial, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Haemate P 1200 IE vWF/500 IE FVIII bevat 26 mg natrium per vial, overeenkomend met 1,3% van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Haemate P 2400 IE vWF/1000 IE FVIII bevat 52,5 mg natrium per vial, overeenkomend met 2,6% van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Ziekte van von Willebrand

Er is een risico op trombotische complicaties inclusief longembolie, vooral bij patiënten met gekende klinische en laboratorische risicofactoren (zoals tijdens perioperative periodes zonder thromboprophylaxis, geen vroege mobilisatie, zwaarlijvigheid, overdosis en kanker). Daarom moeten risicopatiënten nauwkeurig geobserveerd worden met betrekking tot vroege tekenen van trombose. Een nauwkeurige monitoring van de doses en het tijdstip van toediening is noodzakelijk, vooral bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen. Profylaxis tegen veneuze trombo-embolie dient ingesteld te worden volgens de huidige aanbevelingen.

Bij gebruik van een vWF-product dat FVIII bevat moet de behandelende arts zich ervan bewust zijn dat verdere behandeling een excessieve stijging in FVIII:C kan veroorzaken. Bij patiënten die FVIII-bevattende vWF-producten krijgen toegediend moeten de plasmawaarden van FVIII:C gecontroleerd worden teneinde aanhoudende excessieve FVIII:C plasmawaarden, die een verhoogd risico op trombotische complicaties kan veroorzaken, te voorkomen, en moeten anti-trombotische maatregelen worden overwogen.

Patiënten met vWD, voornamelijk type 3 patiënten, kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen vWF ontwikkelen. Wanneer de te verwachten vWF:RCo-activiteit plasmawaarden niet worden behaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een vWF-remmer aanwezig is. Bij

patiënten met een hoge titer remmers kan het zijn dat de therapie niet werkzaam is en moeten andere therapeutische opties in overweging genomen worden.

Hemofilie A

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII is een gekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG immunoglobulines gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII en worden gekwantificeerd in (aangepaste) Bethesda Eenheden (Modified Bethesda Units, BU) per ml plasma. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen maar blijft levenslang hoewel het risico gering is.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten patiënten die behandeld worden met producten met stollingsfactor VIII zorgvuldig gemonitord worden op het ontwikkelen van remmers door middel van passende klinische observatie en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden van FVIII-activiteit niet worden bereikt, of als een bloeding niet onder controle kan worden gebracht met een passende dosis, moet er een onderzoek gedaan worden om te bepalen of een FVIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge hoeveelheid remmers kan het zijn dat de FVIII-therapie niet werkzaam is en moeten andere therapeutische opties in overweging genomen worden. Behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII remmers.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een substitutietherapie met FVIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Katheter gerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze katheter vereist is, moet rekening worden gehouden met het risico op katheter gerelateerde complicaties, zoals lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de plaats van de katheter.

Virusveiligheid

De volgende standaardmaatregelen worden getroffen om overdracht van infecties door geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma te voorkomen: selectie van donoren, testen van individuele bloedgiften en plasma pools op specifieke merkers van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Desondanks kunnen infectieziekten door de overdracht van infectieuze agentia niet volledig uitgesloten worden bij toediening van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV). De genomen maatregelen zijn mogelijk van beperkte waarde tegen niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19.

Een parvovirus B19 infectie kan zeer ernstig zijn voor zwangere vrouwen (infectie van de foetus), voor personen wiens immuniteit gecompromitteerd is, of voor personen met een verhoogde erythrocytenproductie (bv. hemolytische anemie).

Voor patiënten die herhaaldelijk humane FVIII/vWF-plasmaproducten toegediend krijgen, wordt een geschikte hepatitisvaccinatie (hepatitis A en hepatitis B) aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties tussen vWF en FVIII en andere geneesmiddelen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen voortplantingsonderzoeken bij dieren gedaan met Haemate P.

Aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding.

Ziekte van Von Willebrand

De situatie is verschillend bij de ziekte van von Willebrand wegens zijn autosomale erfelijkheid. Vrouwen worden zelfs meer getroffen dan mannen wegens bijkomende bloedingsrisico's zoals bij menstruatie, zwangerschap, bevalling en geboorte, en gynaecologische complicaties. Op basis van post-marketing ervaring kan substitutie met vWF in de behandeling en preventie van acute bloedingen worden aanbevolen. Er zijn geen klinische studies beschikbaar over substitutietherapie met vWF bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Hemofilie A

Aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van FVIII tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Daarom mogen vWF en FVIII uitsluitend bij een duidelijke indicatie worden gebruikt tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

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

Haemate P heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op post-marketing ervaring.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens behandeling met Haemate P bij volwassenen en adolescenten kunnen de volgende bijwerkingen optreden: overgevoeligheds- of allergische reacties, trombo-embolische voorvallen en pyrexie. Bovendien kunnen de patiënten remmers tegen FVIII en vWF ontwikkelen.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen.

De volgende frequenties zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA SOC	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hypervolemie Hemolyse vWF remming FVIII remming	Onbekend Onbekend Zeer zelden soms (PTP's)* zeer vaak (PUP's)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (allergische reacties)	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Thrombose Thromboëmbolische reacties	Zeer zelden Zeer zelden

* De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

▪ *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Wanneer erg grote of herhaaldelijke doseringen nodig zijn, wanneer remmers aanwezig zijn of wanneer het gaat om pre- en postoperatieve verzorging, moeten alle patiënten gecontroleerd worden op symptomen van hypervolemie.

Bovendien moeten patiënten met bloedgroep A, B en AB gecontroleerd worden op symptomen van intravasculaire hemolyse en/of verminderde hematocrietwaarden.

- *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

In zeer zeldzame gevallen is koorts waargenomen.

- *Immuunsysteemaandoeningen*

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals: angio-oedeem, branderig en prikkelend gevoel op de plaats van infusie, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, benauwdheid op de borst, tintelend gevoel, braken, piepende ademhaling) zijn zeer zelden waargenomen. In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie (shock inbegrepen).

Ziekte van von Willebrand

- Bloed- en lymfesstelselaandoeningen

Patiënten met vWD, voornamelijk type 3 patiënten, kunnen zeer zelden neutraliserende antilichamen (remmers) tegen vWF ontwikkelen. Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. Dit zijn precipiterende antilichamen en zij kunnen gepaard gaan met anafylactische reacties. Bijgevolg dienen patiënten die een anafylactische reactie ervaren, te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer.

In dergelijke gevallen wordt altijd aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

- Bloedvataandoeningen

Zeer zelden is er een risico op trombotische/tromboëmbolische aandoeningen (inclusief longembolie). Een nauwkeurige monitoring van de doses en het tijdstip van toediening is noodzakelijk, vooral bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie (hoge leeftijd, obesitas en concomiterend gebruik van orale anticonceptiva). Bovendien moet een klinische evaluatie op trombose worden uitgevoerd bij patiënten die een heelkundige ingreep ondergaan.

Bij patiënten die vWF producten krijgen toegediend, kunnen voortdurende excessieve FVIII:C plasmawaarden het risico op trombotische complicaties verhogen (zie ook rubriek 4.4).

Hemofilie A

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder Haemate P, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, kan dit

zich uiten in een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

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

Pediatische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met vWF en FVIII gerapporteerd. Het risico op tromboëmbolische manifestaties kan echter niet uitgesloten worden in geval van een extreem hoge dosis, in het bijzonder met FVIII-bevattende vWF producten met hoog FVIII-gehalte.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica: bloedstollingsfactoren, combinatie van von Willebrand factor en stollingsfactor VIII.

ATC-code: B02BD06

von Willebrand factor

Haemate P gedraagt zich op dezelfde wijze als endogeen vWF.

Naast zijn rol als factor VIII beschermend proteïne, zorgt de von Willebrand factor voor adhesie van de bloedplaatjes op de plaats van de vaatwandbeschadiging. Bovendien speelt vWF een rol in de bloedplaatjesaggregatie.

Toediening van vWF corrigeert hemostatische abnormaliteiten bij patiënten die lijden aan vWF deficiëntie (vWD) en dit op 2 niveaus:

- vWF zorgt voor de hechting van bloedplaatjes aan het vasculair sub-endothelium op de plaats van de vaatwandbeschadiging (aangezien het bindt aan zowel het vasculair sub-endothelium als aan de membraan van bloedplaatjes). Dit leidt tot primaire hemostase zoals aangetoond door de verkorte bloedingstijd. Dit effect treedt onmiddellijk op en het is bekend dat dit voornamelijk afhangt van het polymerisatiegehalte van het proteïne.
- vWF veroorzaakt een uitgestelde correctie van het geassocieerde FVIII-tekort. Intraveneus toegediend, bindt vWF met endogeen FVIII (wat normaal aangemaakt wordt door de patiënt). Door het stabiliseren van factor VIII vermijdt het een snelle degradatie van deze factor. Hierdoor herstelt toediening van zuiver vWF (vWF product met een lage hoeveelheid FVIII) de FVIII:C waarde na de eerste infusie tot een normale waarde, als een soort nevenwerking en dit met een klein uitstel.

Toediening van een FVIII:C bevattend vWF geneesmiddel herstelt het FVIII:C gehalte onmiddellijk na de eerste infusie tot een normale waarde.

Factor VIII

Haemate P gedraagt zich op dezelfde wijze als endogeen FVIII.

Het complex van factor VIII en von Willebrand factor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt.

Geactiveerde factor VIII handelt als een cofactor voor geactiveerde factor IX en versnelt de omzetting van factor X tot geactiveerde factor X.

Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneigingen mogelijk wordt gemaakt.

Het is van belang te weten dat de jaarlijkse bloedingsratio (ABR) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

von Willebrand factor

De farmacokinetiek van Haemate P werd geëvalueerd in 28 vWD patiënten [type 1: n=10; type 2A: n=10; type 2M: n=1; type 3: n=7] in een niet-bloedende toestand. De mediane terminale halfwaardetijd van vWF:RCo (twee compartimentsmodel) bedroeg 9.9 uur (bereik: 2.8 tot 51.1 uur). De mediane initiële halfwaardetijd was 1.47 uur (bereik: 0.28 tot 13.86 uur). De mediane in vivo recovery voor vWF:RCo activiteit bedroeg 1.9 (IE/dl)/(IE/kg) [bereik: 0.6 tot 4.5 (IE/dl)/(IE/kg)]. De mediane oppervlakte onder de curve (AUC: Area Under Curve) bedroeg 1664 IE/dl*uur (bereik 142 tot 3846 IE/dl*uur), de mediane MRT (MRT: Mean Residence Time) bedroeg 13.7 uur (bereik 3.0 tot 44.6 uur) en de mediane klaring bedroeg 4.81 ml/kg/uur (bereik 2.08 tot 53.0 ml/kg/uur).

Plasma piek waarden voor vWF treden gewoonlijk op rond 50 minuten na injectie. FVIII piekwaarden komen voor tussen 1 tot 1.5 uur na injectie.

Factor VIII

Na intraveneuze injectie is er een snelle verhoging van de plasma factor VIII activiteit (FVIII:C), gevolgd door een snelle daling in activiteit en daarop volgend een tragere daling in activiteit. Studies bij patiënten met hemofilie A tonen een mediane halfwaardetijd van 12.6 uur (bereik: 5.0 tot 27.7 uur) aan. Een totaal mediane FVIII in vivo recovery van 1.73 IE/dl per IE/kg (bereik 0.5 – 4.13) werd bereikt. In één studie bedroeg de mediane MRT 19.0 uur (bereik 14.8 tot 40.0 uur) en de mediane oppervlakte onder de curve (AUC) was 36.1 (%*uur) / (IE/kg) (bereik 14.8 tot 72.4 (%*uur) / (IE/kg)), de mediane klaring 2.8 ml/uur/kg (bereik 1.4 tot 6.7 ml/uur/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Haemate P bevat von Willebrand factor en factor VIII als actieve bestanddelen. Zij zijn afgeleid van menselijk plasma en gedragen zich als endogene bestanddelen van plasma.

Toxiciteitsstudies van Haemate P met enkelvoudige doses bij verscheidene diersoorten wijzen niet op een mogelijke toxiciteit.

Preklinische studies met herhaalde doses (chronische toxiciteit, carcinogeniteit en mutageniteit) zijn niet zinvol met conventionele diermodellen wegens de ontwikkeling van antilichamen na toediening van heterologe menselijke eiwitten.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten jonger dan 12 jaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine
Aminoazijnzuur
Natriumchloride
Natriumcitraat

Natriumhydroxide of zoutzuur (in kleine hoeveelheden voor pH-aanpassing)

Bijgeleverd oplosmiddel: Water voor injectie 5/10/15 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen of oplosmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.1.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na bereiding is een fysisch-chemische stabiliteit aangetoond van 8 uur op kamertemperatuur (max. 25°C). Vanuit een microbiologisch oogpunt en omdat Haemate P geen conserveringsmiddel bevat, moet het bereide product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk toegediend wordt, mag het niet langer dan 8 uur bij kamertemperatuur bewaard worden. Zodra het product is overgebracht in de injectiespuit dient het onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primaire verpakkingen

Injectieflacons werkzame stof:

600 IE vWF / 250 IE FVIII: injectieflacon van kleurloos type I glas (Ph. Eur.), afgesloten met een rubber infusiestop (latexvrij), plastic schijfje en aluminiumsluiting.

1200 IE vWF / 500 IE FVIII en 2400 IE vWF / 1000 IE FVIII: injectieflacon van kleurloos type II glas (Ph. Eur.), afgesloten met een rubber infusiestop (latexvrij), plastic schijfje en aluminiumsluiting.

Injectieflacons oplosmiddel (water voor injectie):

Injectieflacons van kleurloos, aan de binnenkant behandeld, type I buisglas (Ph. Eur.), afgesloten met een rubber infusiestop (latexvrij), plastic schijfje en aluminiumsluiting.

Verpakkingsvormen

Doos met 600 IE vWF / 250 IE FVIII bevattende:

- 1 injectieflacon met droge stof
 - 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
- Toedieningsset (binnenste doos):
- 1 wegwerp injectiespuit (5 ml)
 - 1 vlindernaald = aderpunctieset
 - 2 steriele desinfectie doekjes
 - 1 pleisterverband (niet steriel)

Doos met 1200 vWF / 500 IE FVIII bevattende:

- 1 injectieflacon met droge stof
 - 1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
- Toedieningsset (binnenste doos):
- 1 wegwerp injectiespuit (10 ml)
 - 1 vlindernaald = aderpunctieset
 - 2 steriele desinfectie doekjes
 - 1 pleisterverband (niet steriel)

Doos met 2400 vWF / 1000 IE FVIII bevattende:

- 1 injectieflacon met droge stof
 - 1 injectieflacon met 15 ml water voor injectie
 - 1 overhevelsysteem met filter 20/20
- Toedieningsset (binnenste doos):
- 1 wegwerp injectiespuit (20 ml)
 - 1 vlindernaald = aderpunctieset
 - 2 steriele desinfectie doekjes
 - 1 pleisterverband (niet steriel)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

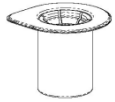
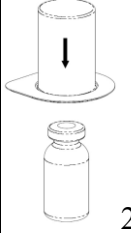

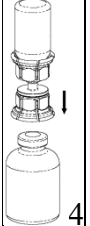
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

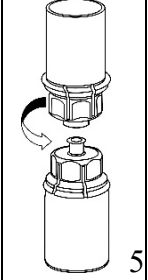

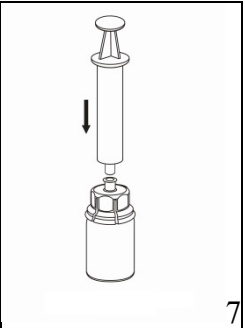
Algemene instructies

- De oplossing moet helder of licht opaalachtig (licht melkachtig) zijn. Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet het bereide product visueel gecontroleerd worden op partikeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Zelfs indien de richtlijnen voor de bereidingsprocedure nauwkeurig gevolgd zijn is het niet ongebruikelijk dat enkele vlokken of partikels overblijven. Deze worden echter volledig verwijderd door de filter in de Mix2vial set. Deze filtratie heeft geen invloed op de dosisberekeningen. Oplossingen die na filtratie nog troebel zijn of vlokken of partikels bevatten mogen niet gebruikt worden.
- Het bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.

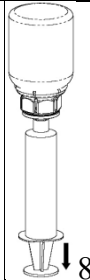
Bereiding

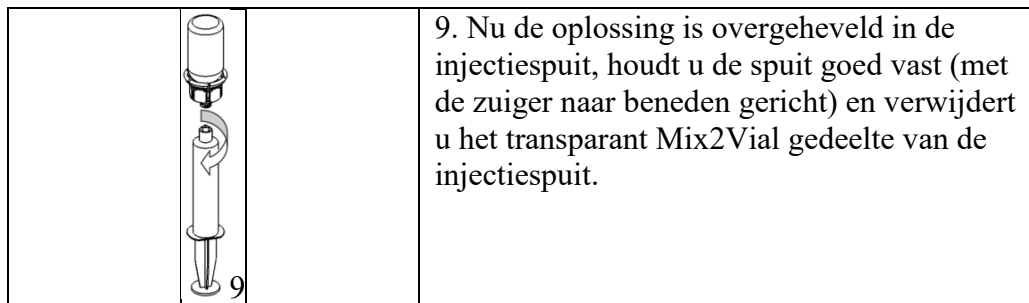
- Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur.
- Zorg ervoor dat de doppen van beide injectieflacons verwijderd zijn en dat de rubber stoppen met een antiseptische oplossing behandeld en droog zijn alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.

	 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Open de Mix2Vial verpakking door de folie los te maken. Haal de Mix2Vial niet uit de blisterverpakking!</p>
	 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Plaats de injectieflacon met oplosmiddel op een vlakke, nette ondergrond en houd de injectieflacon goed vast. Neem de Mix2Vial met blisterverpakking en druk de pin van het blauw gedeelte recht naar beneden door de rubber stop van de injectieflacon met oplosmiddel.</p>
	 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u enkel de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial set.</p>
	 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Plaats de injectieflacon met product op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de injectieflacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set om en druk de pin van het transparant gedeelte recht naar beneden door de rubber stop van de</p>

	<p>injectieflacon met product. Het oplosmiddel zal automatisch in de injectieflacon met product overvloeien.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Neem met één hand injectieflacon met product van de Mix2Vial-set vast en met de andere hand de flacon met oplosmiddel, en schroef de set voorzichtig (om overmatige schuimvorming te voorkomen) uiteen in twee delen. Gooi de injectieflacon met het oplosmiddel en het daaraan verbonden blauwe uiteinde van de Mix2Vial-adapter weg.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Draai de injectieflacon met product met het transparante uiteinde voorzichtig rond totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Plaats de injectieflacon met product rechtop en verbind de spuit met de Luer Lock fitting van de Mix2Vial. Spuit lucht in de injectieflacon met product.</p>

Opzuigen en toedienen

 <p>8</p>	<p>8. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger ingedrukt blijft en trek de inhoud van de injectieflacon met product op door zachtjes aan de zuiger te trekken.</p>
--	---



Voor injectie van Haemate P worden plastic wegwerp injectiespuiten aanbevolen aangezien de grondoppervlakten van alle glazen spuiten de neiging hebben om te kleven met dit soort oplossingen.

Toedienen door langzame intraveneuze injectie of infusie (zie rubriek 4.2.) ervoor zorgend dat er geen bloed in de gevulde injectiespuit terecht komt

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haemate[®] P 600 IE vWF / 250 IE FVIII : BE154481
Haemate[®] P 1200 IE vWF / 500 IE FVIII : BE179015
Haemate[®] P 2400 IE vWF / 1000 IE FVIII : BE179024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 juni 1991
Datum van laatste verlenging: 10 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2020