

Willfact

Sobi

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE
(Tillhandahålls för närvarande ej) (Pulvret är vitt eller svagt
ljusgult. Vätskan är klar och färglös.)

Hemostatika: von Willebrand-faktor

Aktiv substans:

Von Willebrandfaktor, human

ATC-kod:

B02BD10

Läkemedel från Sobi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Willfact pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE, 1000 IE och 2000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-05-07.

Indikationer

Willfact är indicerat för prevention och behandling av blödningar eller operationsblödning vid von Willebrands sjukdom när

behandling med enbart desmopressin (DDAVP) ej är tillräcklig eller kontraindicerad.

Willfact bör inte användas vid behandlingen av hemofili A.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges Under Innehåll.

Dosering

Behandling av von Willebrands sjukdom bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla hemostassjukdomar.

Dosering

Generellt sett ökar 1 IE/kg av von Willebrand-faktor den cirkulerande nivån av VWF:RCo med 0,02 IE/ml (2 %).

Nivåer av VWF:RCo på $> 0,6$ IE/ml (60 %) och av FVIII:C på $> 0,4$ IE/ml (40 %) bör uppnås.

Hemostas kan inte garanteras förrän FVIII-koagulationsaktiviteten (FVIII:C) har nått 0,4 IE/ml (40 %). En enstaka injektion med von Willebrand-faktor leder inte till en maximal ökning av FVIII:C förrän efter minst 6–12 timmar. Engångsadministrering av von Willebrand-faktor kan inte omedelbart korrigera FVIII:C-nivån. Om patientens plasmanivå av FVIII:C är under denna kritiska nivå vid utgångsmätningen är det nödvändigt att i alla situationer där en snabb korrigerings av hemostas ska uppnås, exempelvis vid behandling av blödning, svårt trauma eller akut kirurgi, administrera en faktor VIII-produkt tillsammans med den första

injektionen av von Willebrand-faktor för att uppnå en hemostasplasmanivå av FVIII:C.

Om det inte är nödvändigt att omedelbart höja nivån av FVIII:C, exempelvis vid en planerad operation, eller om nivån av FVIII:C vid utgångsmätningen är tillräcklig för att garantera hemostas, kan dock läkaren bestämma sig för att utesluta samadministreringen av FVIII vid den första injektionen.

Behandlingsstart

Den första dosen av Willfact är 40 till 80 IE/kg för behandling av blödning eller trauma, tillsammans med den mängd som krävs av faktor VIII-produkt, beräknat i enlighet med patientens plasmanivå av FVIII:C vid utgångsläget, för att uppnå en tillräcklig plasmanivå av FVIII:C omedelbart före ingreppet eller snarast möjligt efter debuten av en blödningsepisod eller ett svårt trauma. Om patienten ska opereras ges läkemedlet 1 timme innan ingreppet.

Det kan krävas en inledande dos på 80 IE/kg av Willfact, i synnerhet till patienter med typ 3 av von Willebrands sjukdom där underhållet av adekvata nivåer kan kräva högre doser än vid andra typer av sjukdomen.

Inför planerade operationer bör behandlingen med Willfact inledas 12–24 timmar före operationen och upprepas 1 timme före ingreppet. I detta fall behövs ingen samadministrering av faktor VIII-produkt eftersom endogent FVIII:C brukar ha nått den kritiska nivån på 0,4 IE/ml (40 %) före operationen. Detta bör dock bekräftas för varje enskild patient.

Påföljande injektioner

Vid behov bör behandlingen fortsätta med en lämplig dos av Willfact, 40–80 IE/kg per dag i 1 eller 2 dagliga injektioner under en till flera dagar. Dosen och behandlingens varaktighet beror på patientens kliniska status, blödningens typ och svårighetsgrad och nivåerna av både VWF:RCo och FVIII:C.

Långtidsprofylax

Willfact kan administreras som långtidsprofylax i en dos som bestäms individuellt för varje patient. Willfact-doser på mellan 40 och 60 IE/kg, administrerade två till tre gånger per vecka, reducerar antalet blödningsepisoder.

Pediatrik population

Det finns inga data från kliniska studier som visar hur barn under 6 års ålder svarar på behandling med Willfact.

Användningen av Willfact på barn under 12 år är endast dokumenterad i enskilda fall; användningen av Willfact på patienter som inte tidigare har behandlats med von Willebrand-faktor är inte dokumenterad i de kliniska studierna.

Administreringssätt

Läkemedlet ska administreras intravenöst med en maximal hastighet på 4 ml/minut.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

När det gäller patienter med en aktiv blödning rekommenderas att man som förstahandsbehandling, i tillägg till von Willebrand-faktorprodukten, som har ett lågt FVIII-innehåll, samadministrerar en FVIII-produkt.

Överkänslighet

I likhet med all intravenös administrering av ett protein som har utvunnits ur plasma, är allergiska överkänslighetsreaktioner möjliga. Patienter måste övervakas och observeras noga avseende symtom under injektionen. Patienter bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner som t.ex. nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, pipande andning, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symtom uppkommer ska administreringen upphöra omedelbart. Om chock inträffar bör vedertagen medicinsk chockbehandling sättas in.

Överförbara agens

Sedvanliga åtgärder för att förhindra infektioner som uppkommer till följd av användningen av läkemedelsprodukter, som har tillverkats av humant blod eller plasma, innefattar selektering av blodgivare, screening av enskilda donationer och plasmapooler avseende specifika infektionsmarkörer och användande av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus.

Trots detta kan inte risken för att överföra smittämnen uteslutas helt när läkemedelsprodukter som har framställts från humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även okända virus eller virus under utveckling och andra patogener.

De vidtagna åtgärderna anses vara effektiva för höljebärande virus som t.ex. human immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och

hepatit C-virus (HCV). De vidtagna åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljebärande virus som t.ex. hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19. En infektion med parvovirus B19 kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion hos fostret) och för personer med immunbrist eller ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi).

Lämplig vaccination (hepatit A och hepatit B) bör övervägas för patienter som regelbundet får von Willebrand-faktor som härrör från human plasma.

Det rekommenderas starkt att notera namn och tillverkningsnummer på läkemedlet varje gång Willfact administreras till en patient, för att upprätthålla en koppling mellan patient och tillverkningsnummer av läkemedlet.

Tromboembolism

Det finns en risk för uppkomst av tromboser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Därför måste riskpatienter övervakas avseende tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism bör sättas in i enlighet med gällande rekommendationer.

När ett von Willebrand-faktorn-preparat som innehåller FVIII används ska den behandlande läkaren vara medveten om att fortsatt behandling kan orsaka en överdriven höjning av FVIII:C. Hos patienter som får von Willebrand-faktorprodukter som innehåller faktor VIII bör plasmanivåerna av FVIII:C övervakas för att undvika ihållande, alltför höga FVIII:C-plasmanivåer, vilka kan öka risken för tromboser.

Immunogenicitet

Patienter med von Willebrands sjukdom, i synnerhet typ 3-patienter, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrand-faktorn. Om förväntade VWF:RCo-aktivitetsnivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningen inte kan kontrolleras med en lämplig dos, bör en analys utföras för att fastställa om det finns en von Willebrand-faktorn-inhibitor. Hos patienter med höga inhibitornivåer är det inte säkert att behandlingen med von Willebrand-faktor är effektiv och andra terapeutiska alternativ bör övervägas.

Information om hjälpämne (natriuminnehåll)

Detta läkemedel innehåller natrium. När mer än 3 300 IE injiceras (mer än 1 mmol natrium), bör detta beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Inga interaktioner är kända mellan produkter med human von Willebrand-faktor och andra läkemedel.

Graviditet

Kategori B:2.

Djurstudier är otillräckliga för att bedöma produktens säkerhet vad gäller fertilitet, reproduktion, graviditet, embryo-/fosterutveckling eller peri- och postnatal utveckling.

Säkerheten för Willfact under graviditet har inte undersökts i kontrollerade kliniska studier.

Willfact skall användas till gravida kvinnor med brist på von Willebrand-faktor endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Grupp IVa.

Säkerheten för Willfact under amning har inte undersökts i kontrollerade kliniska studier.

Willfact skall användas till ammande kvinnor med brist på von Willebrand-faktor endast då det är absolut nödvändigt.

Trafik

Willfact har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, svidande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, värmevallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkning, pipande andning) har sällan observerats, och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

I sällsynta fall har feber observerats.

Patienter med von Willebrands sjukdom, i synnerhet typ 3-patienter, kan i mycket sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrand-faktorn. Patienter som behandlas med von Willebrand-faktorn bör övervakas noga avseende utvecklingen av inhibitorer med hjälp av lämpliga kliniska observationer och laboratorieanalyser. Om sådana inhibitorer uppstår kommer tillståndet att manifesteras som ett

otillräckligt kliniskt svar. Sådana antikroppar är precipiterande och förekommer i nära samband med anafylaktiska reaktioner. I alla sådana fall rekommenderas att en specialiserad hemofiliklinik kontaktas.

Därför bör patienter som får anafylaktiska reaktioner utvärderas avseende förekomst av en inhibitor.

På grund av risken för trombos i vissa risksituationer bör man efter korrigerande av bristen på Willebrand-faktor sätta in övervakning avseende tidiga tecken på trombos eller disseminerad intravaskulär koagulation och prevention av tromboembolikomplikationer i enlighet med vedertagen praxis.

För patienter som får von Willebrand-faktorn -produkter som innehåller FVIII kan ihållande alltför höga plasmanivåer av FVIII:C öka risken för trombos.

För säkerhetsinformation avseende överförbara agens, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna har beräknats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens
---	--------------	----------

<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet eller allergiska reaktioner. Dessa kan i vissa fall utvecklas till svår anafylaxi (inklusive chock).	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Rastlöshet	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, stickande känsla, letargi	Mindre vanliga
<i>Hjärtat</i>	Takykardi	Mindre vanlig
<i>Blodkärl</i>	Hypotoni, värmevallningar	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Pipande andning	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, kräkning	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Angioödem, generaliserad urtikaria, nässelfeber	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Svidande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, tryck över bröstet Feber	Mindre vanliga Sällsynta
<i>Undersökningar</i>	Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrand-faktorn	Mycket sällsynta

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering med Willfact har rapporterats.

Tromboembolier kan uppkomma i fall av stora överdoser.

Farmakodynamik

Willfact verkar på samma sätt som endogen von Willebrand-faktor.

Administrering av von Willebrand-faktor möjliggör korrigerig på två nivåer av de onormala hemostasfunktionerna hos patienter med brist på von Willebrand-faktor.

- von Willebrand-faktorn återställer trombocyternas adhesion vid det vaskulära subendotelet vid platsen för kärlskadan (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocytmembranet) vilket ger primär hemostas, visat

genom förkortad blödningstid. Man vet att denna effekt till stora delar beror på den aktiva substansens nivå av multimerer.

- von Willebrand-faktor ger en fördröjd korrigerande effekt av den associerade bristen på faktor VIII. Vid intravenös administrering binds von Willebrand-faktorn till endogen faktor VIII (vilken produceras normalt av patienten) och snabb nedbrytning av faktorn undviks genom att den stabiliseras. På grund av detta återställer administreringen av ren von Willebrand-faktor (VWF-produkt med en låg FVIII-nivå) FVIII:C-nivån till den normala som en sekundär effekt efter den första infusionen. Administrering av en von Willebrand-faktorn -produkt som innehåller FVIII:C återställer FVIII:C-nivån till den normala omedelbart efter den första infusionen.

Farmakokinetik

En farmakokinetisk studie med Willfact utfördes på 8 patienter med von Willebrands sjukdom typ 3. Studien visade följande för VWF:RCo:

- Genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ är 3 444 IE*timme/dl efter engångsdos på 100 IE/kg Willfact.
- Maximal nivå i plasma uppnås mellan 30 minuter och 1 timme efter injektion.
- Genomsnittlig recovery är 2,1 [IE/dl]/[IE/kg] av den injicerade produkten.
- Halveringstiden är mellan 8 och 14 timmar med ett genomsnittligt värde på 12 timmar.
- Genomsnittlig clearance är 3,0 ml/timme/kg.

Normaliseringen av FVIII-nivån är progressiv, varierar och tar vanligtvis mellan 6 och 12 timmar. Denna effekt kvarstår under 2 till 3 dagar.

Höjningen av FVIII-nivån är progressiv och återgår till det normala efter 6 till 12 timmar. FVIII-nivån höjs med i genomsnitt 6 % (IE/dl) per timme. Även hos patienter med en inledande FVIII:C-nivå som är lägre än 5 % (IE/dl) stiger FVIII:C-nivån till omkring 40 % (IE/dl) 6 timmar efter injektionen, och denna nivå upprätthålls i 24 timmar.

Prekliniska uppgifter

Med utgångspunkt från uppgifter som har erhållits från flera prekliniska studier med användning av djurmodeller saknas evidens för andra toxiska effekter av Willfact än de som har samband med immunogeniciteten för humana proteiner hos laboratedjur. Upprepade tester av dostoxicitet är omöjliga på grund av utvecklingen av antikroppar mot heterologa protein i djurmodeller.

De prekliniska säkerhetsuppgifterna tyder inte på att Willfact skulle ha någon mutagen potential.

Innehåll

Willfact levereras som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning som innehåller nominellt 500 IE 1 000 IE eller 2 000 IE human von Willebrand-faktor per injektionsflaska.

Läkemedlet innehåller cirka 100 IE human von Willebrand-faktor per ml efter beredning med 5 ml (500 IE), 10 ml (1000 IE) eller 20 ml (2000 IE) vatten för injektionsvätskor.

Innan albumin tillsätts är den specifika aktiviteten för Willfact ≥ 50 IE VWF:RCo/mg protein.

Aktiviteten hos von Willebrand-faktorn (IE) mäts enligt ristocetin-kofaktoraktiviteten (VWF:RCo) jämfört med den internationella standarden för von Willebrand-faktorkoncentrat. Kvantiteten human faktor VIII i Willfact är ≤ 10 IE/100 IE VWF:RCo. FVIII-aktiviteten (IE) fastställs med användning av kromogen analys enligt den europeiska farmakopén.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller natrium:

- En 5 ml injektionsflaska (500 IE) med Willfact innehåller 0,15 mmol (3,4 mg) natrium
- En 10 ml injektionsflaska (1 000 IE) med Willfact innehåller 0,3 mmol (6,9 mg) natrium
- En 20 ml injektionsflaska (2 000 IE) med Willfact innehåller 0,6 mmol (13,8 mg) natrium

Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

humant albumin

argininhydroklorid

glycin

natriumcitrat

kalciumpkloriddihydrat

Vätska:

vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Willfact får inte blandas med andra läkemedel utom plasmautvunnet koagulations-FVIII producerat av LFB-BIOMEDICAMENTS, med vilket en kompatibilitetsstudie har utförts. Denna FVIII-koagulationsfaktor finns dock inte på marknaden i alla europeiska länder.

Endast licensierade polypropeninjektionsset bör användas, eftersom behandlingssvikt kan uppkomma som en följd av att human von Willebrand-faktor adsorberas på insidan av viss injektionsutrustning.

Hållbarhet, förvaring och hantering

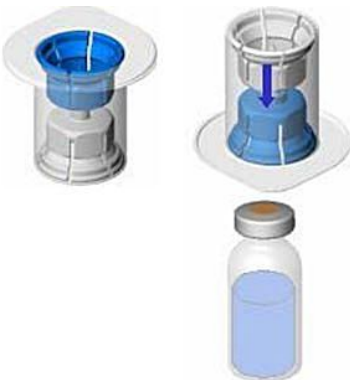
3 år. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Det har visats att den bruksfärdiga produkten är kemiskt och fysikaliskt stabil i 24 timmar vid 25 °C.

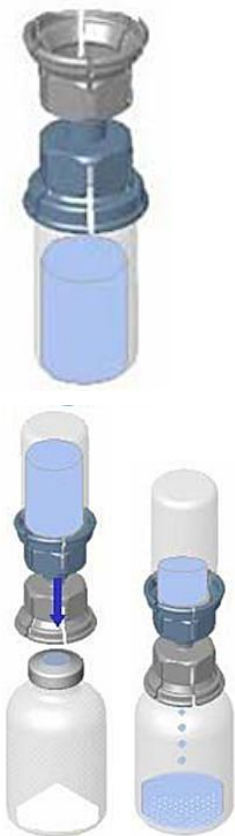
Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för den bruksfärdiga produktens förvaringstider och förvaringsvillkor före användning.

Beredning

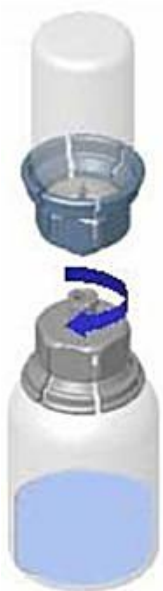
De gällande riktlinjerna för aseptiska procedurer måste följas. Överföringsanordningen (Mix2Vial) används endast för att bereda läkemedlet enligt nedanstående beskrivning. Den är inte avsedd för att administrera läkemedlet till patienten.



- Låt inte de två injektionsflaskorna (pulver och vätska) nå en temperatur över 25 °C.
- Avlägsna skyddslocket från injektionsflaskan med vätska (vatten för injektionsvätskor) och från injektionsflaskan med pulver.
- Desinficera ytan på varje propp.
- Avlägsna locket från Mix2Vial-**anordningen**. Utan att avlägsna anordningen från förpackningen, anslut dess **blå ände** till proppen på injektionsflaskan med vätska
- Avlägsna och kasta förpackningen. Se till att inte vidröra den just exponerade delen av överföringsanordningen.



- Vänd upp och ner på vätskeflaskan ihop med överföringsanordningen och anslut **den genomskinliga delen** till pulverflaskan. Vätskan kommer automatiskt att överföras till pulverflaskan. Håll i de hopmonterade flaskorna och rotera dem försiktigt för att helt lösa upp produkten.



- Håll nu delen med den beredda produkten i en hand och vätskeflaskan i den andra och skruva av Mix2Vial-enheten för att separera injektionsflaskorna.

Vanligtvis löses pulvret upp omedelbart och det bör vara upplöst inom mindre än 10 minuter.

Lösningen ska vara klar eller svagt opalskimrande, färglös eller svagt guldfärgad.

Administrering



- Håll injektionsflaskan med den beredda produkten lodrätt medan du skruvar på en steril spruta på Mix2Vial-anordningen. Dra sedan upp produkten långsamt i sprutan.
- När produkten överförs till sprutan ska du hålla i sprutan ordentligt (med kolven riktad nedåt), skruva av Mix2Vial-anordningen och byt ut den mot en intravenös nål eller "butterfly"-nål.
- Tryck ut luften från sprutan och stick in nålen i en ven efter desinficering av huden.
- Omedelbart efter beredning, injicera lösningen långsamt (vid en maximal hastighet på 4 ml/minut) intravenöst, som en engångsdos.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Pulvret är vitt eller svagt ljusgult. Vätskan är klar och färglös.

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Lösningen är klar eller svagt opalskimrande

10 milliliter inj.-fl. (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE Pulvret är vitt eller svagt ljusgult. Vätskan är klar och färglös.