FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WILLFACT 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
WILLFACT 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
WILLFACT 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

WILLFACT liegt als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung vor und enthält nominal 500 I.E., 1000 I.E. oder 2000 I.E. humanen von-Willebrand-Faktor (VWF) pro Durchstechflasche.

Nach Rekonstitution des Produktes mit 5 ml (500 I.E.), 10 ml (1000 I.E.) oder 20 ml (2000 I.E.) Wasser für Injektionszwecke, enthält es etwa 100 I.E./ml humanen von-Willebrand-Faktor.

Vor Hinzufügen von Albumin beträgt die spezifische Aktivität von WILLFACT mindestens 60 I.E. vWF:RCo/mg Protein.

Die VWF-Aktivität (I.E.) wird im Vergleich zum internationalen Standard für von-Willebrand-Faktor-Konzentrat (WHO) als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:RCo) gemessen.

Die Menge an humanem Faktor VIII (FVIII) in WILLFACT beträgt ≤ 10 I.E./100 I.E. vWF:RCo.

Zur Bestimmung der FVIII-Stärke (I.E.) wird der chromogene Test gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält Natrium:
- Eine 5-ml-Durchstechflasche (500 I.E.) enthält 0,15 mmol (3,4 mg) Natrium.
- Eine 10-ml-Durchstechflasche (1000 I.E.) enthält 0,3 mmol (6,9 mg) Natrium.
- Eine 20-ml-Durchstechflasche (2000 I.E.) enthält 0,6 mmol (13,8 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Pulver: weißes oder hellgelbes lyophilisiertes Pulver oder bröckelig feste Substanz.
Lösungsmittel: klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

WILLFACT ist indiziert zur Prävention und Therapie von Blutungen oder operationsbedingten Blutungen bei Patienten mit der von-Willebrand-Krankheit (VWD), wenn eine alleinige Therapie mit Desmopressin (DDAVP) unwirksam oder kontraindiziert ist.

WILLFACT kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

WILLFACT darf nicht zur Therapie von Hämophilie A verwendet werden.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie der von-Willebrand-Krankheit sollte von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Gerinnungsstörungen hat.

Dosierung
Generell führt 1 I.E./kg von-Willebrand-Faktor zu einem Anstieg des zirkulierenden Spiegels von vWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %).

Es sollten Spiegel von vWF:RCo von > 0,6 I.E./ml (60 %) und FVIII:C von > 0,4 I.E./ml (40 %) erreicht werden.

Eine Blutgerinnung kann nicht sichergestellt werden, bevor die blutgerinnungsfördernde Aktivität von Faktor VIII (FVIII:C) 0,4 I.E./ml (40 %) erreicht hat. Eine alleinige Injektion von von-Willebrand-Faktor induziert erst nach mindestens 6-12 Stunden einen maximalen Anstieg von FVIII:C. Sie kann den FVIII:C-Spiegel nicht sofort korrigieren. Liegt der FVIII:C-Spiegel im Plasma des Patienten also unterhalb dieses kritischen Wertes, muss in allen Situationen, in denen eine rasche Korrektur der Blutgerinnung erforderlich ist, wie Therapie einer Blutung, schweres Trauma oder Notfalloperation, bei der ersten Injektion von von-Willebrand-Faktor gleichzeitig Faktor VIII injiziert werden, um einen blutungsstillend wirkenden Plasmaspiegel von FVIII:C zu erreichen.

Ist ein sofortiger Anstieg von FVIII:C jedoch nicht erforderlich, wie bei einer geplanten Operation, oder reicht der FVIII:C-Spiegel zu Beginn der Behandlung aus, um eine Blutstillung sicher zu stellen, kann der Arzt entscheiden, bei der ersten Injektion von VWF auf eine gleichzeitige Gabe von FVIII zu verzichten.

- Therapiebeginn

Zur Behandlung von Blutungen oder Verletzungen beträgt die erste WILLFACT-Dosis 40 bis 80 I.E./kg in Kombination mit der erforderlichen Menge des Faktor-VIII-Präparats und wird unmittelbar vor der Operation oder sobald wie möglich nach Einsetzen einer Blutung oder nach einem schweren Trauma verabreicht. Die erforderliche Menge des Faktor-VIII-Präparats wird anhand des Ausgangswerts des FVIII:C-Plasmaspiegels des Patienten so berechnet, dass ein entsprechender FVIII:C-Plasmaspiegel erreicht wird. Im Falle einer Operation sollte WILLFACT eine Stunde vor dem Eingriff verabreicht werden.

Eine anfängliche Dosis von 80 I.E./kg WILLFACT kann erforderlich sein, insbesondere bei Patienten mit der von-Willebrand-Krankheit Typ III, bei denen zum Erhalt ausreichender Spiegel höhere Dosen erforderlich sein können als bei den anderen Typen der von-Willebrand-Krankheit.

Bei geplanten Operationen sollte eine Therapie mit WILLFACT 12 bis 24 Stunden vor der Operation beginnen und 1 Stunde vor dem Eingriff wiederholt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Faktor-VIII-Präparats ist in diesem Fall nicht erforderlich, da das endogene FVIII:C normalerweise vor der Operation den kritischen Spiegel von 0,4 I.E./ml (40 %) erreicht hat. Dies sollte jedoch bei jedem Patienten individuell kontrolliert werden.

- Nachfolgende Injektionen

Falls erforderlich, sollte die Therapie mit einer geeigneten Dosis WILLFACT fortgesetzt werden, mit 40 bis 80 I.E./kg täglich in Form von einer oder zwei Injektionen über einen oder mehrere Tage. Die Dosis und Therapiedauer sind abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, Art und Schweregrad der Blutung und dem vWF:RCo- sowie dem FVIII:C-Spiegel.

- Langzeitprophylaxe

WILLFACT kann als langfristige Prophylaxe gegeben werden, in einer Dosis, die für jeden Patienten individuell festgelegt wird. WILLFACT-Dosen zwischen 40 und 60 I.E./kg, zwei- bis dreimal wöchentlich gegeben, reduzieren die Anzahl der Blutungsepisoden.

- Ambulante Behandlung

Gegebenenfalls kann eine Behandlung beim Patienten zuhause begonnen werden, sofern der behandelnde Arzt zustimmt und es sich um Fälle von leichten bis mittelschweren Blutungen oder um die Langzeitprophylaxe zur Prävention von Blutungen handelt. Der Arzt sollte sicherstellen, dass die Patienten eine geeignete Schulung erhalten und die Behandlung in vorgegebenen Abständen kontrolliert wird.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung richtet sich für jede Indikation nach dem Körpergewicht. Die Dosis und Dauer der Behandlung müssen dem klinischen Zustand des Patienten und seinem vWF:RCo- und FVIII:C-Plasmaspiegel angepasst werden.

- Behandlungsbeginn:
  - Bei Kindern unter 6 Jahren kann sich die Anfangsdosis nach der inkrementellen Recovery (IR) des Patienten richten. Wenn keine IR-Daten verfügbar sind, kann eine Anfangsdosis zwischen 60 und 100 I.E./kg erforderlich sein, um den vWF:RCo-Spiegel des Patienten auf 100 I.E./dl anzuheben.
  - Bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen ist die Dosierung die gleiche wie bei erwachsenen Patienten.

- Nachfolgende Injektionen:

Bei Kindern und Jugendlichen müssen nachfolgende Dosen individuell an den klinischen Zustand und die vWF:RCo-Spiegel sowie an das klinische Ansprechen angepasst werden.

Bei elektiven chirurgischen Eingriffen:

- Bei Kindern unter 6 Jahren kann nach einer ersten Dosis, die 12 bis 24 Stunden vor dem Eingriff verabreicht wurde, die Wiederholungsdosis 30 Minuten vor dem Eingriff verabreicht werden.
- Bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen ist die Dosierung die gleiche wie bei erwachsenen Patienten.

- Prophylaxe:

Bei Kindern und Jugendlichen müssen die Dosis und die Häufigkeit der erneuten Verabreichung individuell an die inkrementelle Recovery des Patienten und die vWF:Co-Werte sowie an das klinische Ansprechen angepasst werden.

Art der Anwendung

Lösen Sie das Präparat wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.
WILLFACT sollte intravenös mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/Minute verabreicht werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei aktiv blutenden Patienten wird empfohlen, ein FVIII-Präparat in Kombination mit dem von-Willebrand-Faktor-Präparat mit einem niedrigen FVIII-Gehalt in einer separaten Spritze als Erstbehandlung zu verabreichen.

Überempfindlichkeit
Wie bei jeder intravenösen Anwendung eines aus Plasma gewonnenen Proteins, sind Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten müssen während der Injektion engmaschig überwacht und sorgfältig auf etwaige Symptome hin beobachtet werden. Die Patienten sollten über die Frühzeichen einer Überempfindlichkeit wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Treten diese Symptome auf, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden. Bei einem anaphylaktischen Schock sollte die übliche medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Virussicherheit
Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch Anwendung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma resultieren, sind unter anderem Auswahl der Spender, das Screening der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Aufnahme effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren.

Dennoch lässt sich bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen wurden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Agenzien nicht vollständig ausschließen. Das gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die angewandten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. das humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) als effektiv angesehen. Die angewandten Maßnahmen sind möglicherweise von nur begrenztem Wert gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19. Eine Infektion durch den Parvovirus B19 kann für Schwangere (Infektion des Fötus) und Personen mit einer Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) schwerwiegend sein.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, werden entsprechende Impfungen (Hepatitis A und Hepatitis B) empfohlen.

Es wird auf die Dokumentationspflicht hingewiesen, bei jeder Anwendung von WILLFACT Name und Chargennummer des Arzneimittels zu notieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Chargennummer herstellen zu können.

Thromboembolien
WILLFACT ist ein Von-Willebrand-Faktor-Produkt mit niedrigem FVIII-Gehalt. Nichtsdestotrotz besteht ein Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder aus Untersuchungen der Laborwerte hervorgehenden Risikofaktoren. Risikopatienten müssen daher auf die Frühzeichen einer Thrombose hin überwacht werden. Eine Prophylaxe gegen venöse Thromboembolien muss nach den gegenwärtig geltenden Empfehlungen eingeleitet werden.

Bei der Anwendung von WILLFACT muss der behandelnde Arzt beachten, dass eine kontinuierliche Therapie zu einem exzessiven Anstieg von FVIII:C führen kann. Daher sollten bei Patienten, die eine häufige Verabreichung von WILLFACT, insbesondere in Kombination mit einem Faktor-VIII-Produkt, benötigen, die Plasmaspiegel von FVIII:C überwacht werden, um anhaltend exzessive FVIII:C-Plasmaspiegel zu vermeiden, die das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöhen können.

Immunogenität
Patienten mit der von-Willebrand-Krankheit, insbesondere Patienten mit einer Erkrankung vom Typ III, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen von-Willebrand-Faktor entwickeln. Wird der erwartete Plasmaspiegel der vWF:RCo-Aktivität nicht erreicht oder lässt sich die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht stoppen, sollte ein geeigneter Test durchgeführt werden, um zu bestimmen, ob ein von-Willebrand-Faktor-Inhibitor vorliegt. Bei Patienten mit hohen Inhibitor-Spiegeln ist eine Therapie mit von-Willebrand-Faktor möglicherweise nicht wirksam und es sollten andere Therapiemöglichkeiten erwogen werden.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen (Natriumgehalt)
Dieses Arzneimittel enthält Natrium.
Wenn mehr als 3300 I.E. injiziert werden (mehr als 1 mmol Natrium), ist dies bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2 für die Menge pro Durchstechflasche).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen vWF-Präparaten und anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien sind unzureichend, um die Unbedenklichkeit von WILLFACT bezüglich der Fertilität, Reproduktion, Schwangerschaft, embryonalen/fetalen Entwicklung oder peri- und postnatalen Entwicklung zu beurteilen.

Die Unbedenklichkeit von WILLFACT während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht.

WILLFACT darf bei schwangeren und stillenden Frauen mit von-Willebrand-Faktor-Mangel nur bei strengster Indikationsstellung verwendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Während der Behandlung mit WILLFACT könnten folgende unerwünschte Reaktionen auftreten:
Allergische Reaktionen und anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Schock in seltenen Fällen), thromboembolische Ereignisse (zumeist bei Patienten mit Risikofaktoren), Bildung von Inhibitoren gegen VWF und Reaktionen an der Verabreichungsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die nachfolgende Tabelle bietet eine Übersicht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in 6 klinischen Studien und einer nicht-interventionellen Studie nach dem Inverkehrbringen sowie aus anderen Quellen nach dem Inverkehrbringen beobachtet wurden. Im Rahmen der Studien wurden 226 Patienten für insgesamt 16.640 Tage mit WILLFACT behandelt.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nach den Systemorganklassen nach MedDRA (SOC), nach dem Preferred Term Level (Bevorzugter Begriff / PT) und der Häufigkeit kategorisiert.

Die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wird nach folgender Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei spontan gemeldeten Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen wird die Häufigkeit der Meldungen als nicht bekannt eingestuft.

Systemorganklasse nach MedDRA-Standard	**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Bevorzugter Begriff)**	**Häufigkeit nach Anzahl der Patienten**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Inhibition des von-Willebrand-Faktors*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaktischer Schock*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Gelegentlich
	Parästhesie, Hypoästhesie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Gelegentlich
	Thromboembolische Ereignisse*	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Verabreichungsstelle** (einschließlich Reaktionen an der Infusionsstelle, Entzündung der Infusionsstelle und Entzündung der Venenpunktionsstelle)	Häufig
	Beklemmungsgefühl	Gelegentlich
	Schüttelfrost, Kältegefühl	Gelegentlich
	Pyrexie*	Nicht bekannt

* Während der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen/Überwachung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ berichtet, gemäß Konvention.
** MedDRA High Level Group Terms.

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>
Selten werden Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie beispielsweise Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Quaddeln, Hypotonie, Lipothymie/Unwohlsein, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustkorb, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) beobachtet. Diese können sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (mit Schock) weiterentwickeln.

Patienten mit der von-Willebrand-Krankheit, insbesondere Patienten mit einer Erkrankung vom Typ III, können sehr selten neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen von-Willebrand-Faktor entwickeln. Treten derartige Inhibitoren auf, zeigt sich dies in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens. Derartige Antikörper könnten in enger Verbindung mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Daher sollten Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden.

In allen diesen Fällen wird empfohlen, sich an ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu wenden.

WILLFACT ist ein Von-Willebrand-Faktor-Produkt mit niedrigem FVIII-Gehalt. Nichtsdestotrotz besteht ein Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren (klinische oder Laborparameter). Deswegen müssen Risikopatienten überwacht werden.

Informationen zur Virussicherheit sind im Abschnitt 4.4 enthalten.

Kinder und Jugendliche

WILLFACT wurde in 56 Patienten unter 18 Jahren untersucht, davon waren 23 unter 6 Jahre alt, 21 im Alter von 6 bis 11 Jahren und 12 über 11 Jahre alt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung von von-Willebrand-Faktor berichtet. Bei einer erheblichen Überdosierung kann es zu thromboembolischen Ereignissen kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren, humaner von-Willebrand-Faktor
ATC-Code: B02BD10

Wirkmechanismus
WILLFACT verhält sich wie körpereigener von-Willebrand-Faktor.

Die Gabe des von-Willebrand-Faktors ermöglicht die Korrektur von Blutgerinnungsstörungen bei Patienten mit Mangel an diesem Faktor (von-Willebrand-Krankheit). Das Präparat hat zwei Wirkungsweisen:

- Von-Willebrand-Faktor stellt die Thrombozytenadhäsion am Subendothel des Gefäßes am Ort der Gefäßschädigung wieder her (da er sich sowohl an das Subendothel des Gefäßes als auch an die Thrombozytenmembran bindet) und führt so zu einer primären Blutgerinnung. Das zeigt sich in einer Verkürzung der Blutungszeit. Diese Wirkung tritt sofort ein und hängt bekanntermaßen erheblich vom Grad der Multimerisation des aktiven Bestandteils ab.

- Von-Willebrand-Faktor bewirkt eine verzögerte Korrektur des ebenfalls vorliegenden Faktor-VIII-Mangels. Bei intravenöser Verabreichung bindet sich von-Willebrand-Faktor an endogenen Faktor VIII (der normalerweise vom Patienten selbst hergestellt wird). Durch Stabilisierung dieses Faktors verhindert er dessen raschen Abbau. Aufgrund dessen führt die Anwendung von reinem vWF (VWF-Präparat mit niedrigem FVIII-Spiegel) zu einem Anstieg des FVIII:C-Spiegels auf Normalwerte als sekundäre Wirkung nach der ersten Infusion. Bei Anwendung eines FVIII:C-haltigen VWF-Präparats kommt es unmittelbar nach der ersten Infusion zu einem Anstieg des FVIII:C-Spiegels auf Normalwerte.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine pharmakokinetische Studie mit WILLFACT wurde bei 8 erwachsenen Patienten mit der von-Willebrand-Krankheit Typ III durchgeführt. Es zeigte sich, dass für vWF:RCo:

- die mittlere $AUC_{0-\infty}$ nach Einmalgabe von 100 I.E./kg WILLFACT 3444 I.E.×h/dl beträgt,
- die durchschnittliche Recovery 2,1 [I.E./dl]/[I.E./kg] des injizierten Präparats beträgt,
- die Halbwertzeit zwischen 8 und 14 Stunden liegt, mit einem Durchschnittswert von 12 Stunden,
- die mittlere Clearance 3,0 ml/h/kg beträgt.

Die höchsten Plasmaspiegel von von-Willebrand-Faktor werden in der Regel innerhalb von 30 Minuten und 1 Stunde nach der Injektion erreicht.

Der Anstieg des FVIII-Spiegels auf Normalwerte verläuft progredient und variabel und erfolgt in der Regel nach 6 bis 12 Stunden. Diese Wirkung hält 2 bis 3 Tage an.

Der Anstieg des FVIII-Spiegels verläuft progredient, der Spiegel erreicht nach 6 bis 12 Stunden wieder Normalwerte. Der FVIII-Spiegel erhöht sich um durchschnittlich 6 % (I.E./dl) pro Stunde. Somit steigt selbst bei Patienten mit einem FVIII:C-Spiegel, der zu Beginn unter 5 % (I.E./dl) beträgt, der FVIII:C-Spiegel 6 Stunden nach der Injektion auf etwa 40 % (I.E./dl) an, dieser Spiegel bleibt über 24 Stunden erhalten.

Daten von Kindern und Jugendlichen
Das vollständige pharmakokinetische Profil (C_{max}, T_{max}, AUC, Clearance, Halbwertszeit und mittlere Verweildauer) nach Injektion von WILLFACT ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre nicht beschrieben.

Bei 7 Kindern unter 6 Jahren (2 im Alter zwischen 28 Tagen und 23 Monaten und 5 im Alter zwischen 24 Monaten und 6 Jahren) mit schwerer von-Willebrand-Krankheit (5 mit Typ 3, 1 mit Typ 1 und 1 mit Typ 2) wurde 15 Minuten nach Infusion einer mittleren Dosis von 101,1 ± 5,0 I.E./kg eine mittlere inkrementelle vWF:RCo-Recovery von 1,75 ± 0,35 (I.E./dl)/(I.E./kg) beobachtet, wobei eine große interindividuelle Variabilität bestand (Bereich von 1,14 bis 2,03). Nur bei vier dieser Kinder gab es nach einer Exposition von 3 bis 9 Behandlungstagen auswertbare Kontrolltests hinsichtlich der Recovery, sowohl am Anfang als auch nach 6 Monaten. Das beobachtete mittlere Verhältnis der Erholung betrug 0,87 ± 0,12 (I.E./dl)/(I.E./kg), (Bereich von 0,7 bis 1,0).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Daten von verschiedenen präklinischen Studien am Tiermodell gibt es keine Hinweise auf andere toxische Effekte von WILLFACT außer auf die immunogene Aktivität der menschlichen Proteine in Labortieren. Tierversuche mit wiederholten Gaben sind aufgrund der sich bildenden Antikörper auf Fremdproteine nicht sinnvoll durchführbar.

Die präklinischen Daten zur Sicherheit weisen nicht darauf hin, dass WILLFACT mutagenes Potenzial besitzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Human-Albumin,
Argininhydrochlorid,
Glycin,
Natriumcitrat und
Calciumchlorid-Dihydrat.

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

WILLFACT darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden, außer mit „aus Plasma gewonnenem Gerinnungsfaktor VIII, der von LFB-BIOMEDICAMENTS hergestellt wird“ und mit welchem eine Kompatibilitätsstudie durchgeführt wurde. Dieser Gerinnungsfaktor VIII ist allerdings nicht in allen Ländern in Verkehr.

Es dürfen nur zugelassene Injektionssets aus Polypropylen verwendet werden, da es infolge einer Adsorption von humanem von-Willebrand-Faktor an der inneren Oberfläche einiger Injektionsmaterialien zu einem Therapieversagen kommen kann.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

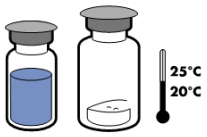
6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

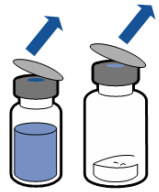
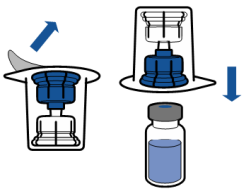
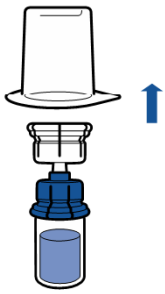
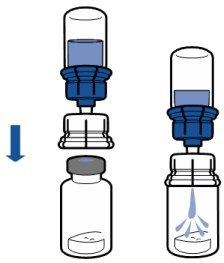
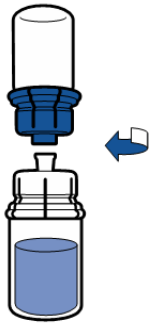
1 Packung enthält: Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Brombutylstopfen und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Chlorbutylstopfen (5, 10 und 20 ml) und ein Transfersystem.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

<u>Rekonstitution</u>

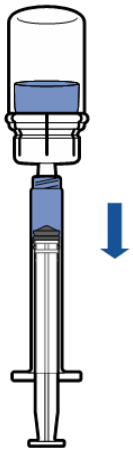
Die gegenwärtig geltenden Richtlinien für aseptische Verfahren sind einzuhalten. Das Transfersystem wird, wie unten beschrieben, nur zur Rekonstitution des Arzneimittels verwendet. Es ist nicht für die Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten gedacht.

	• Erwärmen Sie die beiden Durchstechflaschen (Pulver und Lösungsmittel) auf eine Temperatur von maximal 25 °C.

	• Entfernen Sie die Schutzkappen von der Durchstechflasche mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) und der Durchstechflasche mit Pulver. • Desinfizieren Sie die Oberfläche beider Stopfens.
	• Entfernen Sie die Kappe vom Mix2Vial-Set. Befestigen Sie **das Mix2Vial-Set mit dem blauen Adapter** am Stopfen der Durchstechflasche mit Lösungsmittel ohne das Set aus seiner Verpackung zu nehmen.
	• Entfernen Sie die Verpackung und werfen Sie sie weg. Achten Sie darauf, den nun frei gewordenen Teil des Sets nicht zu berühren.
	• Drehen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Set um und befestigen Sie dieses **mit dem transparenten Adapter** an der Durchstechflasche mit Pulver. Das Lösungsmittel fließt automatisch in die Durchstechflasche mit Pulver. Halten Sie die beiden Flaschen und schwenken Sie sie vorsichtig, bis das Produkt vollständig gelöst ist.
	• Halten Sie nun die Flasche mit dem rekonstituierten Produkt in einer Hand und die Lösungsmittelflasche in der anderen Hand und schrauben Sie das Mix2Vial-Set auseinander-, um die Durchstechflaschen zu trennen.

Das Pulver löst sich im Allgemeinen schnell und sollte sich in weniger als **5 Minuten** vollständig gelöst haben.

Anwendung

	• Halten Sie die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Produkt senkrecht, während Sie eine sterile Spritze mit dem Mix2Vial-Adapter verbinden. Danach ziehen Sie das Präparat langsam in die Spritze auf. • Wenn das Präparat in die Spritze aufgezogen ist, halten Sie die Spritze (mit dem Kolben nach unten gerichtet) gut fest, schrauben den Mix2Vial-Adapter ab und ersetzen ihn durch eine intravenöse Nadel oder Flügelkanüle. • Drücken Sie die Luft aus der Spritze und stechen Sie die Nadel nach Desinfektion der Punktionsstelle in die gewählte Vene. • Injizieren Sie die Lösung unmittelbar nach der Rekonstitution langsam als Einzeldosis intravenös mit einer Höchstgeschwindigkeit von 4 ml/Minute.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das rekonstituierte Produkt sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht schimmernd, farblos oder leicht gelblich sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, Avenue des Tropiques,
ZA de Courtaboeuf,
91940 Les Ulis
FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.03530.01.1, PEI.H.03530.02.1, PEI.H.03530.03.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 15 Mai 2009 (1000 I.E.), 24 Dezember 2014 (500 I.E., 2000 I.E.)
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung :15 Mai 2014 (1000 I.E.), 23 April 2019 (500 I.E., 2000 I.E.)

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES VERWENDETEN BLUTPLASMAS

Tschechische Republik, Deutschland, Österreich und USA