

1. LEGEMIDLETS NAVN

Willfact 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Willfact 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Willfact 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Willfact leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder nominelt 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE human von Willebrand faktor (VWF) per hetteglass.

Preparatet inneholder ca. 100 IE/ml human von Willebrand faktor etter rekonstituering med 5 ml (500 IE), 10 ml (1000 IE) eller 20 ml (2000 IE) vann til injeksjonsvæsker.

Før tilsetning av albumin er den spesifikke aktiviteten til Willfact større enn eller tilsvarende 60 IE VWF:RCo/mg protein.

Styrken av VWF (IE) måles ut fra ristocetin-kofaktoraktivitet (VWF:RCo) sammenlignet med internasjonal standard for von Willebrand faktorkonsentrat (WHO).

Mengden av human faktor VIII (FVIII) i Willfact er ≤ 10 IE/100 IE VWF:RCo. FVIII-styrken (IE) bestemmes med Den europeiske farmakopés kromogentest.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder natrium:

- Et 5 ml hetteglass (500 IE) inneholder 0,15 mmol (3,4 mg natrium).
- Et 10 ml hetteglass (1000 IE) inneholder 0,3 mmol (6,9 mg natrium).
- Et 20 ml hetteglass (2000 IE) inneholder 0,6 mmol (13,8 mg natrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt eller lysegult, frysetørret pulver eller fast stoff.

Væske: Klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Willfact er indisert til forebygging og behandling av blødninger og kirurgiske blødninger hos pasienter med von Willebrands sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er effektivt eller er kontraindisert.

Willfact kan brukes av alle aldersgrupper.

Willfact skal ikke brukes til behandling av hemofili A.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling av von Willebrands sykdom bør ledes av en lege med erfaring innen behandling av hemostaseforstyrrelser.

Dosering

Vanligvis øker 1 IE/kg von Willebrand faktor det sirkulerende nivået av VWF:RCo med 0,02 IE/ml (2 %).

Nivåer av VWF:Rco > 0,6 IE/ml (60 %) og FVIII:C > 0,4 IE/ml (40 %) bør oppnås.

Hemostase kan ikke sikres før faktor VIII-koagulantaktivitet (FVIII:C) har nådd 0,4 IE/ml (40 %). Én injeksjon av von Willebrand faktor alene vil ikke indusere en maksimal økning i FVIII:C før minst 6–12 timer. Det kan ikke omgående korrigere FVIII:C-nivået. Dermed, hvis pasientens plasmanivå av FVIII:C ved baseline er under kritisk nivå, er det i alle situasjoner hvor det skal oppnås en rask hemostasekorrigering, som behandling av blødninger, store traumer eller hastekirurgi, nødvendig å gi et faktor VIII-preparat sammen med første injeksjon av von Willebrand faktor for å oppnå et hemostatisk plasmanivå av FVIII:C.

Hvis en omgående økning i FVIII:C ikke er nødvendig, for eksempel ved planlagt kirurgi, eller hvis baselinenivået av FVIII:C er tilstrekkelig til å sikre hemostase, kan legen imidlertid velge å utelate å gi FVIII samtidig med første injeksjon med VWF.

- **Behandlingsstart:**

Første dose av Willfact er 40 til 80 IE/kg ved behandling av blødninger eller traumer, sammen med nødvendig mengde av et faktor VIII-preparat for å oppnå riktig plasmanivå av FVIII:C beregnet ut fra pasientens plasmanivå av FVIII:C ved baseline, omgående før intervensjonen eller så snart som mulig etter at en blødningsepisode eller et stort traume har startet. Ved kirurgi bør det gis 1 time før prosedyren.

En startdose av Willfact på 80 IE/kg kan være nødvendig, spesielt hos pasienter med von Willebrands sykdom type 3 hvor opprettholdelse av adekvate nivåer kan kreve høyere doser enn ved andre typer av VWD.

Ved elektiv kirurgi bør behandling med Willfact starte 12–24 timer før kirurgi og gjentas 1 time før prosedyren. I dette tilfellet er samtidig bruk av et faktor VIII-preparat ikke nødvendig siden endogen FVIII:C vanligvis har nådd det kritiske nivået på 0,4 IE/ml (40 %) før kirurgi. Dette bør imidlertid bekreftes hos den enkelte pasient.

- **Påfølgende injeksjoner:**

Ved behov bør behandling fortsettes med en egnet dose av Willfact, med 40–80 IE/kg per døgn gitt som 1 eller 2 injeksjoner per døgn i ett til flere døgn. Dose og behandlingstid avhenger av pasientens kliniske status, blødningstype og alvorlighetsgrad samt nivå av både VWF:RCo og FVIII:C.

- **Langtidsprofylakse**

Willfact kan gis som langtidsprofylakse i en dose som bestemmes individuelt for den enkelte pasient. Doser av Willfact på mellom 40 og 60 IE/kg, gitt to til tre ganger i uken, reduserer antall blødningsepisoder.

- Poliklinisk behandling

Hjemmebehandling kan startes med behandlende leges godkjenning, særlig ved tilfeller av mindre til moderate blødninger eller under langtidsprofylakse for å unngå blødning. Legen skal sikre at tilstrekkelig trening gis og at behandlingen vurderes med forhåndsbestemte intervaller.

Pediatrisk populasjon

For hver indikasjon er dosering basert på kroppsvekt. Dosen og varigheten av behandlingen skal tilpasses pasientens kliniske tilstand og plasmanivåer av VWF:RCo og FVIII:C.

- Behandlingsstart:
 - For barn under 6 år kan den første dosen veiledes av pasientens inkrementelle rekonvalesens (IR) eller, dersom IR-data ikke er tilgjengelige, kan det være nødvendig med en startdose mellom 60 og 100 IE/kg med mål om å øke pasientens VWF:RCo-nivåer til 100 IE/dl.
 - For barn over 6 år og ungdom er doseringen den samme som for voksne pasienter.

- Påfølgende injeksjoner:

For barn og ungdom skal de påfølgende injeksjonene tilpasses den kliniske tilstanden og VWF:RCo-nivåene samt den kliniske responsen.

Ved elektiv kirurgi:

- Hos barn under 6 år gis første dose 12 til 24 timer før prosedyren. Deretter kan en gjentatt dose gis 30 minutter før prosedyren.
- For barn over 6 år og ungdom er doseringen den samme som for voksne pasienter.

- Profylakse:

For barn og ungdom skal doseringen og hyppigheten av readministrering tilpasses pasientens inkrementelle rekonvalesens og VWF:RCo-nivåer samt den kliniske responsen.

Administrasjonsmåte

Preparatet skal oppløses som beskrevet i pkt. 6.6.

Willfact skal gis intravenøst med en maksimal hastighet på 4 ml/minutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av innholdsstoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med aktiv blødning anbefales det å gi et faktor VIII-preparat sammen med von Willebrand faktor-preparatet med et lavt FVIII-innhold i en separat sprøyte som førstelinjebehandling.

Overfølsomhet

Som ved enhver intravenøs administrering av plasmaderivert protein, er overfølsomhetsreaksjoner mulig. Pasienter må overvåkes nøye og observeres grundig for eventuelle symptomer i injeksjonsperioden. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generalisert urticaria, tetthet i brystet, piping i brystet, hypotensjon og anafylaksi. Hvis disse symptomene oppstår, skal administreringen stoppes omgående. Ved anafylaktisk sjokk bør det gis standard medisinsk behandling.

Overførbare agens

Vanlige tiltak til forebygging av infeksjoner som følge av bruk av legemidler fremstilt fra humant blod

eller plasma omfatter utvelgelse av donorer, kontroll av enkeltdonasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører og bruk av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus.

Til tross for dette kan ikke faren for overføring av infeksjøs agens utelukkes helt ved bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente og nye virus og andre patogener.

Tiltakene som brukes anses effektive mot virus med proteinkappe, som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV). Tiltakene kan ha begrenset effekt mot virus uten proteinkappe, som hepatitt A og parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig hos gravide kvinner (fosterinfeksjon) og hos individer med immunsvikt eller økt erythropoiese (f.eks. hemolytisk anemi).

Relevant vaksinasjon (hepatitt A og hepatitt B) bør vurderes for pasienter som får human plasmaderivert von Willebrand-faktor regelmessig.

Det anbefales sterkt at preparatets navn og produksjonsnummer registreres hver gang Willfact gis til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og preparatets produksjonsnummer.

Tromboembolisme

Willfact er et von Willebrand faktor-preparat med et lavt innhold av FVIII. Likevel er det fare for tromboemboliske hendelser, spesielt hos pasienter med kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer. Risikopasienter skal derfor overvåkes for tidlige trombosetegn. Profylakse mot venøs tromboembolisme bør iverksettes i samsvar med gjeldende anbefalinger.

Ved bruk av Willfact må behandlende lege være oppmerksom på at fortsatt behandling kan føre til for stor økning i FVIII:C. Hos pasienter som trenger hyppig dosering av Willfact bør derfor plasmanivået av FVIII:C måles for å unngå et langvarig forhøyet plasmanivå av FVIII:C, noe som kan øke faren for tromboemboliske hendelser, spesielt ved kombinasjon med et faktor VIII-preparat.

Immunogenisitet

Pasienter med von Willebrands sykdom, spesielt type 3-pasienter, kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot von Willebrand faktor. Hvis forventet plasmanivå av VWF:Rco-aktivitet ikke oppnås, eller blødning ikke kontrolleres med en egnet dose, bør det foretas en egnet måling for å se om det foreligger en von Willebrand faktor-inhibitor. Hos pasienter med høyt inhibitornivå vil behandling med von Willebrand-faktor ikke nødvendigvis være effektiv og andre terapialternativer bør vurderes.

Vurderinger relatert til hjelpestoff (natriuminnhold)

Dette legemidlet inneholder natrium. Dette må tas i betraktning dersom mer enn 3300 IE (mer enn 1 mmol natrium) injiseres hos pasienter som er på en natriumfattig diett (se pkt. 2 for innhold per hetteglass).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen kjente interaksjoner mellom human von Willebrand faktor-preparater og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dyrestudier er utilstrekkelige for vurdering av Willfacts sikkerhet med hensyn på fertilitet, reproduksjon, svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling og peri- og postnatal utvikling.

Sikkerheten ved bruk av Willfact under graviditet og amming er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske

studier.

Willfact skal kun gis til gravide eller ammende kvinner med von Willebrand faktormangel hvis klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner har blitt observert.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Under behandling med Willfact kan følgende bivirkninger forekomme:

Allergiske reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner (inkludert sjokk i sjeldne tilfeller), tromboemboliske hendelser (hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer), dannelse av inhibitorer mot VWF og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser en oversikt over bivirkninger observert i 6 kliniske studier og en ikke-intervensjonell studie etter markedsføring og fra andre kilder etter markedsføring. Under studiene ble 226 pasienter eksponert for Willfact i totalt 16 640 eksponeringsdøgn.

Bivirkningene ble kategorisert i henhold til MedDRA organklasser, preferert terminologi og frekvens.

Bivirkningsfrekvensen er anslått i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Frekvensen for bivirkninger som er rapportert ved spontanrapportering etter markedsføring er kategorisert som ikke kjent.

Organklasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger (Foretrukket terminologi)	Frekvensen ved antall pasienter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Von Willebrand faktor-hemming*	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaktisk sjokk*	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Parestesier, hypoestesi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hetetokter	Mindre vanlige
	Tromboemboliske hendelser*	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på administrasjonsstedet** (inkludert reaksjon på infusjonsstedet, inflammasjon på infusjonsstedet og inflammasjon på karpunksjonsstedet)	Vanlige
	Føle seg undertrykket	Mindre vanlige
	Frysninger, kuldefølelse	Mindre vanlige
	Feber*	Ikke kjent

* Rapportert etter erfaring og under overvåking etter markedsføring med frekvensen “ikke kjent”, i henhold til konvensjonen.

** MedDRA overordnet terminologi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brennende følelse og svie på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urticaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, synkope/malaise, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikking, oppkast, piping i brystet) er observert i mindre vanlige tilfeller, og kan i noen tilfeller forverres til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Pasienter med von Willebrands sykdom, spesielt type 3-pasienter, kan i svært sjeldne tilfeller utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot von Willebrand faktor. Hvis det oppstår slike inhibitorer vil tilstanden manifesteres som en utilstrekkelig klinisk respons. Slike antistoffer kan oppstå i nær forbindelse med anafylaktiske reaksjoner. Pasienter som får en anafylaktisk reaksjon bør derfor utredes for nærvær av en inhibitor.

I alle slike tilfeller anbefales det å kontakte en spesialisert avdeling for blodsykdommer.

Willfact er et von Willebrand faktor-preparat med et lavt innhold av FVIII. Likevel er det fare for tromboemboliske hendelser, spesielt hos pasienter med kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer. Pasienter i risiko må derfor overvåkes.

For sikkerhetsinformasjon vedrørende overførbare agens, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Willfact ble undersøkt hos 56 pasienter under 18 år. Blant dem var 23 under 6 år, 21 mellom 6 og 11 år og 12 over 11 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen symptomer på overdose med von Willebrand faktor har blitt rapportert.

Tromboemboliske hendelser kan oppstå ved kraftig overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktorer, human von Willebrand faktor
ATC-kode: B02BD10

Virkningsmekanisme

Willfact virker på samme måte som endogen von Willebrand faktor.

Administrering av von Willebrand-faktor muliggjør korrigering av hemostaseforstyrrelser hos pasienter med von Willebrand faktormangel (von Willebrands sykdom) på to nivå:

- Von Willebrand-faktor gjenoppretter trombocytadhesjon til vaskulært subendotel i områder med karskade (da det bindes til både vaskulært subendotel og trombocytmembran) og gir primær hemostase med kortere blødningstid. Denne effekten forekommer umiddelbart og er kjent for å avhenge i stor grad av nivået av multimerdannelse av virkestoffet.
- Von Willebrand faktor gir forsinket korrigering av tilhørende faktor VIII-mangel. Når det gis intravenøst bindes von Willebrand faktor til endogen faktor VIII (som normalt dannes hos pasienten), og ved stabilisering av denne faktoren unngås rask nedbrytning. Derfor gjenoppretter administrering av ren von Willebrand faktor (VWF-preparat med et lavt FVIII-nivå) et normalt FVIII:C-nivå som en sekundær effekt etter første infusjon. Administrering av et FVIII:C-holdig VWF-preparat gjenoppretter et normalt FVIII:C-nivå omgående etter første infusjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En farmakokinetikkstudie med Willfact ble utført hos 8 voksne pasienter med von Willebrands sykdom type 3. Den viste for VWF:RCo at:

- gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ er 3444 IE.time/dl etter en enkeltdose av Willfact på 100 IE/kg
- gjennomsnittlig 2,1 [IE/dl]/[IE/kg] av injisert preparat gjenfinnes
- halveringstiden er mellom 8 og 14 timer, med en gjennomsnittsverdi på 12 timer
- gjennomsnittlig clearance er 3,0 ml/time/kg

Maksnivåene av von Willebrand faktor i plasma oppnås vanligvis innen 30 minutter til 1 time etter injeksjon.

Normalisering av FVIII-nivå er progressiv, varierer og tar vanligvis mellom 6 og 12 timer. Denne effekten varer i 2 til 3 døgn.

Økningen i FVIII-nivå er progressiv og nivået normaliseres etter 6 til 12 timer. FVIII-nivået øker i gjennomsnitt 6 % (IE/dl) per time, så selv hos pasienter med et utgangsnivå av FVIII:C under 5 % (IE/dl) øker FVIII:C-nivået til ca. 40 % (IE/dl) 6 timer etter injeksjonen, og dette nivået opprettholdes i over 24 timer.

Pediatrike data

En fullstendig farmakokinetisk profil (C_{max} , T_{max} , AUC, clearance, halveringstid og gjennomsnittlig residensid) etter injeksjon av Willfact er ikke blitt karakterisert for den pediatrike populasjonen < 18 år.

Hos 7 barn under 6 år (2 mellom 28 dager og 23 måneder og 5 mellom 24 måneder og 6 år) med alvorlig von Willebrand-sykdom (5 type 3, 1 type 1 og 1 type 2), etter en gjennomsnittlig infusjon på $101,1 \pm 5,0$ IE/kg, ble det observert en gjennomsnittlig VWF:RCo inkrementell rekonvalesens på $1,75 \pm 0,35$ (IE/dl)/(IE/kg) 15 minutter etter infusjon med stor variabilitet mellom individene (variasjon fra 1,14 til 2,03). Kun 4 av disse barna hadde evaluerbare rekonvalesenstester både innledende og etter 6-månederskontroll etter eksponering i 3 til 9 behandlingsdager. Observert gjennomsnittlig rekonvalesensforhold var $0,87 \pm 0,12$ (IE/dl)/(IE/kg), (variasjon fra 0,7 til 1,0).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på data fra flere prekliniske studier med dyremodeller er det ingen holdepunkter for andre

toksiske effekter av Willfact enn de som er relatert til humane proteins immunogenitet hos laboratoriedyr. Studier av toksisitet ved gjentatt dosering er ikke gjennomførbare på grunn av utvikling av antistoffer mot heterologe proteiner i dyremodeller.

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ikke at Willfact har mutagent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Humant albumin

Argininhydroklorid

Glysin

Natriumsitrat

Kalsiumkloriddihydrat

Væske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Willfact skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte med unntak av plasmaderivert koagulasjonsfaktor VIII produsert av LFB-BIOMEDICAMENTS som det er utført en kompatibilitetsstudie med. Denne FVIII-koagulasjonsfaktoren markedsføres imidlertid ikke i alle land.

Det bør kun brukes lisensierte injeksjonssett av polypropylen, da behandlingssvikt kan oppstå som følge av adsorpsjon av human von Willebrand faktor til innsiden av visse injeksjonsutstyr.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes omgående.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

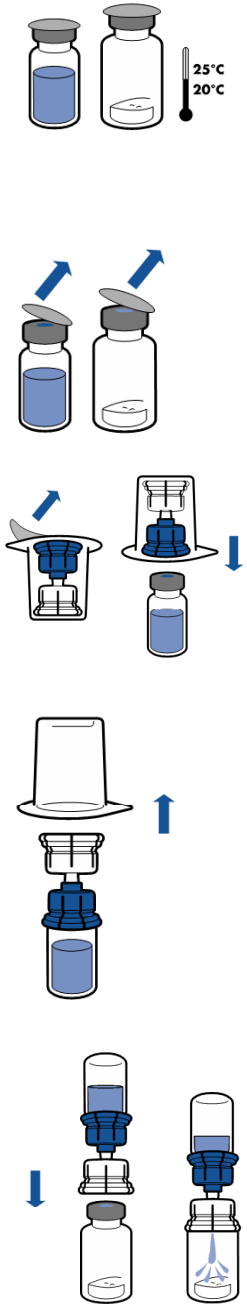
6.5 Emballasje (type og innhold)

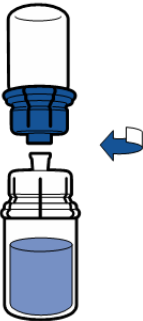
1 pakning inneholder: pulver i et hetteglass (type I-glass) med en brombutylpropp, væske i et hetteglass (type I-glass) med en klorbutylpropp (5 og 20 ml) / brombutylpropp (10 ml) og et overføringssystem.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

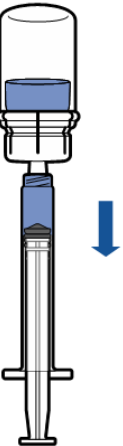
Gjeldende relevante retningslinjer for aseptiske prosedyrer skal følges. Overføringssystemet brukes bare til å rekonstituere legemidlet, som beskrevet nedenfor. Det er ikke ment å brukes til administrering av legemidlet til pasienten.

	• La de to hetteglassene (pulver og oppløsningsvæske) oppnå en temperatur på høyst 25 °C. • Fjern den beskyttende hetten fra hetteglasset med væske (vann til injeksjonsvæsker) og fra hetteglasset med pulver. • Desinfiser overflaten på hver propp. • Åpne pakningen med Mix2Vial-enheten. Uten å fjerne enheten fra pakningen, fest den blå enden av Mix2Vial til proppen på hetteglasset med væske. • Fjern og kast pakningen. Vær forsiktig så du ikke berører den nylig eksponerte delen av enheten. • Snu den sammenkoblede enheten og fest den til hetteglasset med pulver ved å bruke den transparente delen av enheten. Væsken vil automatisk overføres til hetteglasset med pulver. Hold enheten og beveg den forsiktig for å løse opp pulveret fullstendig.
--	--

	• Mens du holder hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet i én hånd og væske-hetteglasset i den andre, vrir du løs Mix2Vial-enheten for å separere hetteglassene.
---	---

Pulveret oppløses vanligvis omgående og bør være oppløst innen 5 minutter.

Administrering

	• Hold hetteglasset med rekonstituert legemiddel i vertikal posisjon samtidig som du skrur en steril sprøyte på Mix2Vial-enheten. Trekk deretter legemidlet forsiktig opp i sprøyten. • Når legemidlet har blitt overført til sprøyten, hold sprøyten godt fast (med stempelet pekende nedover), skru løs Mix2Vial-enheten og erstatt den med en intravenøs- eller «butterfly» kanyle. • Fjern luft fra sprøyten og før den inn i venen etter desinfisering av overflaten. • Injiser langsomt intravenøst, umiddelbart etter rekonstitueringen, som en enkelt dose med en maksimal hastighet på 4 ml/minutt.
--	---

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Det rekonstituerte legemidlet skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende, fargeløs eller svakt gul. Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller som har utfellinger.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 IE: 13-9864
1000 IE: 10-7847
2000 IE: 13-9865

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

500 IE/2000 IE
Dato for første markedsføringstillatelse: 27.04.2015

1000 IE
Dato for første markedsføringstillatelse: 26.04.2011

Dato for siste fornyelse: 15.05.2019

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2024