

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Alphanate[®] 250
Alphanate[®] 500
Alphanate[®] 1000

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Alphanate en waarvoor het gebruikt wordt
2. Wat u moet weten voordat u Alphanate gebruikt
3. Hoe wordt Alphanate gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Alphanate
6. Aanvullende informatie

1. Wat Alphanate[®] is en waarvoor het gebruikt wordt:

- De naam van dit geneesmiddel is Alphanate[®]. Het bevat factor VIII als actief ingrediënt. Het bevat ook kleine hoeveelheden hulpstoffen zoals menselijk albumine, arginine en histidine, die als stabilisatoren worden gebruikt. De Alphanate[®] flacons bevatten een wit poeder dat een heldere of licht opale oplossing vormt wanneer het in steriel water wordt opgelost.
- Alphanate[®] behoort tot de groep geneesmiddelen genaamd "stollingsfactoren".
- Alphanate[®] wordt gebruikt voor het behandelen en voorkomen van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
- Alphanate[®] is vervaardigd door: **Grifols Biologicals Inc**, 5555 Valley Boulevard, Los Angeles, California 90032, USA.
- De houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de distributeur voor Alphanate[®] in Europa is: **Instituto Grifols, S.A.** Polígono Levante, c/Can Guasch, 2 08150 Parets del Vallès, Barcelona, Spanje.

2. Wat u moet weten voordat u Alphanate gebruikt

- Patiënten die factor VIII concentraat krijgen moeten tegen hepatitis A en B zijn ingeënt.
- Indien u zwanger bent of borstvoeding geeft, moet u dit aan uw arts vertellen. Deze zal dan overwegen of behandeling met Alphanate[®] kan worden voortgezet.
- Overgevoeligheid of allergische reacties kunnen zich voordoen. De beginverschijnselen hiervan zijn: netelroos, benauwdheid op de borst, piepende en hijgende ademhaling en eventueel flauwvallen. Indien u de voorgaande verschijnselen bij uzelf opmerkt moet gestopt worden met de toediening van Alphanate[®] en onmiddellijk contact opgenomen worden met uw arts.
- In zeer zeldzame gevallen kunnen patiënten die Alphanate[®] toegediend krijgen na herhaalde behandelingen ook neutraliserende antistoffen ontwikkelen die de werking van factor VIII belemmeren en tot een hoger aantal bloedingen leiden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ongewone bloedingen vaststelt. Het wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum dat in hemofilie is gespecialiseerd.

Uit bloed vervaardigde geneesmiddelen

Als geneesmiddelen gemaakt zijn uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen getroffen om te voorkomen dat infecties doorgegeven worden aan de patiënten. Het gaat hierbij ondermeer over een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om er zeker van te zijn dat donoren die een risico vormen op het dragen van infecties, uitgesloten worden. Verder worden elke bloedgift en plasmapool getest op virussen of infecties. De fabrikanten van deze producten nemen ook stappen in het productieproces van bloed of plasma, waardoor virussen geïnactiveerd kunnen worden of uit het bloed of plasma verwijderd kunnen worden. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid om een infectie door te geven niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen toegediend worden die gemaakt zijn uit menselijk bloed of plasma. Dit is ook het geval voor onbekende of opkomende virussen of andere infecties.

De genomen maatregelen worden als efficiënt beschouwd voor virussen met een envelop zoals het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), het hepatitis B virus en het hepatitis C virus. De genomen maatregelen kunnen slechts van waarde zijn tegen virussen zonder envelop zoals het hepatitis A virus en het parvovirus B19. Parvovirus B19 infecties kunnen ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor mensen met een verminderde werking van het immuunsysteem of voor mensen met bepaalde soorten anemie (bloedarmoede) (bijvoorbeeld sikkelcelanemie of hemolytische anemie).

Het is ten zeerste aanbevolen dat u elke keer wanneer u een dosis Alphanate[®] toegediend krijgt, de naam en het chargenummer van het product wordt genoteert om zo te kunnen bijhouden welke charges gebruikt werden.

3. Hoe wordt Alphanate gebruikt

- Alphanate[®] wordt via injectie in uw aders toegediend (intraveneuze toediening).

• De dosis Alphanate[®] die u krijgt toegediend, is afhankelijk van vele factoren zoals uw leeftijd, uw lichamelijke toestand en het type en de ernst van de bloeding. Uw arts zal de dosis en de toedieningsintervallen van Alphanate[®] berekenen om het beoogde niveau van de factor VIII activiteit in uw bloed te bereiken.

Uw arts zal u inlichten over de duur van de behandeling met Alphanate[®].

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening dienen altijd op het klinische effect van het individuele patiënt gericht te zijn.

Bij de volgende bloedingssituaties mag de factor VIII activiteit niet lager dan het opgegeven activiteitsniveau in het plasma (in % t.o.v. normaal IE/dl) tijdens die periode vallen. De volgende tabel kan worden gebruikt als richtlijn voor de dosering tijdens met bloedingen en tijdens operaties:

Mate van bloeding/ Type operatieve ingreep	Vereist niveau factor VIII (% van de normaal (IE/dl)	Frequentie dosering (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
<p>Bloedingen</p> <p>Bloeding in een gewricht in beginstadium, bloeding in spieren of bloeding in de mond</p> <p>Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, bloeding in spieren of bloeduitstorting.</p> <p>Levensbedreigende bloedingen</p>	<p>20 - 40</p> <p>30 - 60</p> <p>60 - 100</p>	<p>Herhaal om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag tot de bloeding verdwijnt (pijn verdwijnt) of tot de wond genezen is.</p> <p>Herhaal de infusie om de 12 tot 24 uur gedurende 3 - 4 dagen of langer totdat pijn en invaliditeit verdwijnen.</p> <p>Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het gevaar verdwijnt.</p>
<p>Operaties</p> <p>Kleine, inclusief van het trekken van tanden</p> <p>Grote</p>	<p>30 - 60</p> <p>80 - 100 (pre- en postoperatief)</p>	<p>Om de 24 uur, ten minste 1 dag tot de wond genezen is.</p> <p>Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende genezen is, zet de therapie vervolgens gedurende ten minste 7 dagen voort teneinde een factor VIII activiteit van 30 tot 60% (IE/dl) te handhaven.</p>

Gedurende de bovenstaande behandelingen verdient het aanbeveling het factor VIII niveau nauwkeurig te bepalen als leidraad voor de toe te dienen dosering en de frequentie van de herhaalde infusies. Vooral bij grote operatieve ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de

vervangings therapie door middel van stollingsanalyse (plasma factor VIII activiteit) essentieel.

Voor een behandeling ter voorkoming van bloedingen op lange termijn bij patiënten met ernstige hemofille A is de gebruikelijke dosering 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses nodig zijn.

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Alphanate bij kinderen jonger dan zes jaar aan te bevelen.

De patiënten dienen te worden bewaakt op de ontwikkeling van remmers tegen factor VIII. Indien de verwachte niveaus van factor VIII activiteit niet worden bereikt of Indien de bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gehouden, dient een analyse te worden uitgevoerd om te bepalen of een remmer tegen factor VIII aanwezig is. Bij patiënten met hoge niveaus remmers is het mogelijk dat factor VIII therapie niet voldoende werkt en moeten andere opties overwogen worden. Deze behandelingen moeten worden toegepast onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hemofilie.

- Indien u hiertoe volledig bent opgeleid door het medisch personeel van uw ziekenhuis, mag u uzelf Alphanate[®] toedienen. Zorg ervoor dat u zich op uw gemak voelt over het inspuiten van Alphanate[®] in uw eigen ader. U mag nooit alleen zijn wanneer u Alphanate[®] aan uzelf toedient, zorg dat er steeds een andere volwassene aanwezig is.
- Gebruik het product steeds in overeenstemming met de meegeleverde instructies. Indien u zich onzeker voelt over een van deze instructies, vraag dan aan uw arts of het hemofiliacentrum wat u moet doen.
- Gebruik steeds de meegeleverde materialen in het pakket om het geneesmiddel klaar te maken.
- Meng Alphanate[®] nooit met enig ander geneesmiddel dat u ontvangt.
- Gebruik het geneesmiddel niet als het product moeilijk op te lossen is of als de verkregen oplossing troebel is of er onopgelost materiaal in het water aanwezig is.
- Injecteer Alphanate[®] onmiddellijk nadat het gereed is gemaakt voor gebruik.
- Het is belangrijk dat u het begin van de injectie langzaam geeft. Indien u hem te snel geeft, kunnen er bijwerkingen optreden zoals hieronder staat vermeld. Indien er toch bijwerkingen optreden, moet u de injectie langzamer geven of moet u stoppen met de injectie.
- De injectiesnelheid mag niet meer dan 10 ml per minuut bedragen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan Alphanate[®] bijwerkingen veroorzaken. In zeldzame gevallen kunnen er ernstige allergische reacties optreden.

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals plaatselijke zwelling, brandend en prikkelend gevoel op de infusieplaats, rillingen, plotselinge roodheid van de huid, jeuk, hoofdpijn, netelroos, lage bloeddruk, lusteloosheid, misselijkheid, rusteloosheid, snelle hartslag, een gevoel van benauwdheid op de borst, piepende ademhaling, tintelen, braken, shock) kunnen optreden. Indien er bijwerkingen optreden dient de oplossing langzamer gegeven te worden of moet de injectie worden gestopt.

In heel zeldzame gevallen kunnen patiënten die Alphanate[®] ontvangen antistoffen vormen die de werking van factor VIII verhinderen, wat tot een groter aantal bloedingen kan leiden. Patiënten moeten regelmatig worden onderzocht op de ontwikkeling van deze z.g. neutraliserende antilichamen (remmers).

Het is belangrijk dat u alle bijwerkingen, ook die welke niet in deze bijsluiter zijn vermeld, meedeelt aan uw behandelend arts.

5. Hoe bewaart u Alphanate

- Bewaar uw Alphanate[®] buiten het bereik en uit het zicht van kinderen.
- Bewaren bij 2-8 °C.
- Niet invriezen.
- Bewaar de flacon in de buitenste verpakking om deze buiten invloed van licht te houden.
- Gebruik Alphanate[®] nooit na de op het etiket gedrukte vervaldatum.

6. Datum van goedkeuring van deze bijsluiter

25 maart 2009

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alphanate[®] 250, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 50 IE/ml.

Alphanate[®] 500, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml.

Alphanate[®] 1000, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alphanate is een preparaat van humaan coagulatiefactor VIII, gevriesdroogd, Ph. Eur. Het wordt geleverd als een steriel poeder samen met een oplosmiddel voor injectie en bevat humaan stollingsfactor VIII in nominale hoeveelheden van 250 eenheden (IE), 500 eenheden (IE) of 1000 eenheden (IE) per stuk.

Alphanate 250 in flacons, gereconstitueerd met 5 ml steriel water voor injecties, Ph. Eur., bevat ongeveer 50 IE/ml. humaan stollingsfactor VIII.

Alphanate 500 in flacons, gereconstitueerd met 5 ml steriel water voor injecties, Ph. Eur., bevat ongeveer 100 IE/ml humaan stollingsfactor VIII.

Alphanate 1000 in flacons, gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties, Ph. Eur., bevat ongeveer 100 IE/ml humaan stollingsfactor VIII.

De sterkte (IE) is bepaald aan de hand van de Geactiveerde Partiële Thromboplastine Tijd (APTT) die resultaten levert die vergelijkbaar zijn met de Europese Pharmacopee chromogene assay.

De specifieke activiteit van Alphanate is meer dan 5 IE factor VIII/mg eiwit. De activiteit van de von Willebrand factor is niet minder dan 250 IE/1000 IE factor VIII.

Voor hulpstoffen zie paragraaf 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE BIJZONDERHEDEN

4.1 Therapeutische Indicaties

- Behandeling en profylaxe van bloeding bij patiënten met hemofilie A (aangeboren, factor VIII deficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvang van de behandeling dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie.

De dosering en duur van de substitutietherapie hangt af van de ernst van de factor VIII deficiëntie, van de plaats en omvang van de bloeding en van de klinische conditie van de patiënt.

Het aantal toegediende factor VIII eenheden is uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), gerelateerd aan de huidige WHO standaard voor factor VIII producten. De activiteit van factor VIII in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) ofwel in Internationale Eenheden (met betrekking tot een internationale norm voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII activiteit is equivalent aan de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma. De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de activiteit van plasma factor VIII 1,5% tot 2% verhoogt ten opzichte van de normale activiteit. De vereiste dosering wordt aan de hand van de volgende formule bepaald:

Vereiste eenheden = lichaamsgewicht (kg) X gewenste factor VIII stijging (%) X 0,5 IE/kg.

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening dienen altijd op het klinische effect van het individuele geval gericht te zijn.

Bij de volgende hemorragische situaties mag de factor VIII activiteit niet lager dan het opgegeven activiteitsniveau van het plasma (in % t.o.v. normaal IE/dl) tijdens die periode vallen. De volgende tabel kan worden gebruikt als richtlijn voor de dosering tijdens bloedingsepisoden en tijdens chirurgie:

Mate van hemorragie/ Type chirurgische ingreep	Vereist niveau factor VIII (% van de normaal (IE/dl))	Frequentie dosering (uren)/ Duur van de therapie (dagen)
Hemorragie Haemarthrose in beginstadium, bloeding in spieren of orale bloeding	20 - 40	Herhaal om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag tot de bloedingsepisode verdwijnt (pijn verdwijnt) of tot de wond genezen is.
Meer uitgebreide haemarthrose, bloeding in spieren of hematoom.	30 - 60	Herhaal de infusie om de 12 tot 24 uur gedurende 3 - 4 dagen of langer totdat pijn en invalidi- teit verdwijnen.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het gevaar verdwijnt.

<p>Operaties Kleine, inclusief van het trekken van tanden Grote</p>	<p>30 - 60 80 - 100 (pre- en postoperatief)</p>	<p>Om de 24 uur, ten minste 1 dag tot de wond genezen is. Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende genezen is, zet de therapie vervolgens gedurende ten minste 7 dagen voort teneinde een factor VIII activiteit van 30 tot 60% (IE/dl) te handhaven</p>
--	---	--

Gedurende de behandeling verdient het aanbeveling het factor VIII niveau nauwkeurig te bepalen als leidraad voor de toe te dienen dosering en de frequentie van de herhaalde infusies. Vooral bij grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van coagulatieanalyse (plasma factor VIII activiteit) essentieel. Individuele patiënten kunnen verschillen in hun respons op factor VIII en een verschillende mate van in vivo recovery en verschillende halfwaardetijden vertonen.

Voor een profylactische behandeling op lange termijn tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofille A dienen is de gebruikelijke dosering 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen te worden toegediend. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses nodig zijn.

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Alphanate bij kinderen jonger dan zes jaar aan te bevelen.

De patiënten dienen te worden bewaakt op de ontwikkeling van remmers tegen factor VIII. Indien de verwachte niveaus van factor VIII activiteit niet worden bereikt of indien de bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gehouden, dient een analyse te worden uitgevoerd om te bepalen of een remmer tegen factor VIII aanwezig is. Bij patiënten met hoge niveaus remmers is het mogelijk dat factor VIII therapie niet effectief is en moeten andere opties overwogen worden. Deze therapieën moeten worden toegepast onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hemofilie.

Wijze van toediening

Los het preparaat op zoals beschreven in paragraaf 6.6. Het product dient langzaam via intraveneuze injectie of infusie toegediend te worden. De injectiesnelheid mag niet meer bedragen dan 10 ml per minuut.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor een hulpstof.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle andere eiwitproducten voor intraveneuze toediening bestaat er een kans op overgevoeligheidsreacties van allergische aard. Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van de beginsymptomen van overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, systemische urticaria, benauwdheid op de borst, piepende en hijgende ademhaling (wheezing), hypotensie en anafylaxie. Indien deze symptomen optreden, moet de patiënt worden verteld het gebruik van het product te staken en contact moet opnemen met de arts.

In geval van shock dienen de huidige medische procedures voor de behandeling van shock te worden gevolgd.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen omwille van het gebruik van geneesmiddelen

gemaakt uit menselijk bloed of plasma, omvatten ondermeer een selectie van donoren. Verder worden elke bloedgift en plasmapool getest op specifieke merkers voor infecties. De fabrikanten van deze producten nemen ook stappen op in het productieproces waardoor virussen geïnactiveerd- of uit het bloed of plasma verwijderd kunnen worden. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid om infectieuze agentia door te geven niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen toegediend worden die gemaakt zijn uit menselijk bloed of plasma. Dit is ook het geval voor onbekende of opkomende virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als efficiënt beschouwd voor virussen met een envelop zoals HIV, HBV en HCV. De genomen maatregelen kunnen slechts van beperkte waarde zijn tegen virussen zonder virusenvelop zoals HAV en het parvovirus B19. Parvovirus B19 infecties kunnen ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor mensen met immuundeficiëntie of voor mensen met een gestegen erythropoïese (vorming van rode bloedcellen, bijvoorbeeld hemolytische anemie).

Het is ten eerste aanbevolen dat elke keer wanneer een dosis Alphanate[®] toegediend wordt aan een patiënt, de naam en het chargenummer van het product genoteerd worden om zo een relatie te hebben tussen de patiënt en het charge van het geneesmiddel.

De vorming van neutraliserende antistoffen, remmers tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandelingstrategie van personen met hemofilie A. Deze remmers zijn normaal gesproken IgG immunoglobulinen gericht tegen de procoagulatieactiviteit van factor VIII en worden gekwantificeerd in gemodificeerde Bethesda eenheden (BE) per ml plasma. De kans op ontwikkeling van deze remmers is verbonden met de blootstelling aan anti-hemofiliefactor VIII waarbij het risico het grootst is gedurende de eerste 20 dagen. In zeldzame gevallen kunnen er zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 dagen. Patiënten behandeld met humaan stollingsfactor VIII dienen door middel van klinische observatie en geschikte laboratoriumtests zorgvuldig te worden bewaakt op de ontwikkeling van remmers. Zie ook paragraaf 4.8 "Bijwerkingen".

4.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactie van humaan stollingsfactor VIII met andere geneesmiddelen bekend.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en bij het geven van borstvoeding

Er werden geen studies uitgevoerd met Alphanate op de voortplanting en lactatie bij dieren. Aangezien hemofilie A slechts zelden in vrouwen voorkomt, zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en lactatie. Daarom mag Alphanate uitsluitend bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven worden toegediend indien dit duidelijk geïndiceerd is.

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

Er werd geen beïnvloeding van de rijvaardigheid of van het vermogen om machines te gebruiken waargenomen.

4.8. Bijwerkingen

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals o.a. angioedeem, een branderig en pijnlijk gevoel op de plaats van het infuus, rillingen, plotselinge roodheid van de huid, systemische urticaria, hoofdpijn, urticaria, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, een benauwd gevoel op de borst, tinteling, braken of een piepende en hijgende ademhaling (wheezing) werden in zeldzame gevallen waargenomen. In sommige gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie (inclusief shock).

In zeldzame gevallen werd koorts waargenomen.

Patiënten met hemofilie A ontwikkelen soms neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII. Indien dergelijke remmers aanwezig zijn, zal de conditie zich manifesteren als een ontoereikende klinische respons. In dergelijke gevallen verdient het aanbeveling contact op te nemen met een in hemofilie gespecialiseerd centrum. Momenteel is er niet voldoende informatie beschikbaar om te bepalen hoe vaak er bij gebruik van Alphanate remmers worden gevormd.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met humaan stollingsfactor VIII gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-hemorragica: bloedstollingsfactor VIII + vWF
ATC code: B02BD06

Het factor VIII / von Willebrand factor complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Wanneer factor VIII bij een aan hemofilie lijdende patiënt wordt geïnfundeed, bindt het zich met vWF in de bloedsomloop van de patiënt.

Geactiveerd factor VIII handelt als co-factor voor geactiveerd factor IX en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet fibrinogeen om in fibrine en er kan zich een stolsel vormen. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke aandoening van bloedstolling ten gevolge van verminderde niveaus factor VIII:C en resulteert in overvloedig bloeden in de gewrichten, spieren en interne organen, hetzij spontaan hetzij ten gevolge van een accidenteel of chirurgisch trauma. Met vervangingstherapie worden de niveaus factor VIII in het plasma verhoogd zodat een tijdelijke verbetering van de factordeficiëntie en van de bloedingneiging wordt verkregen.

vWF speelt niet alleen een rol als beschermingseiwit voor factor VIII, het beïnvloedt ook de adhesie van bloedplaatjes op plaatsen met vasculair letsel, speelt een rol bij de aggregatie van bloedplaatjes en is onontbeerlijk in substitutietherapie bij patiënten met de ziekte van von Willebrand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na injectie van Alphanate blijft ongeveer 65 tot 75% van factor VIII in de bloedstroom. De berekende waarde van de factor VIII activiteit in het plasma dient tussen 80 en 120% van de verwachte plasma factor VIII activiteit te vallen.

De plasma factor VIII activiteit daalt in twee exponentiële fasen. Gedurende de initiële fase gebeurt de verdeling tussen de intravasculaire en de andere compartimenten (lichaamsvloeistoffen), met een plasma eliminatiehalfwaardetijd van 3 tot 6 uur. Gedurende de daaropvolgende tragere fase (die waarschijnlijk overeenstemt met het verbruik van factor VIII) varieert de halfwaardetijd tussen 8 en 20 uur, met een gemiddelde halfwaardetijd van 12 uur. Dit lijkt overeen te stemmen met de werkelijke biologische halfwaardetijd. De plasma halfwaardetijd van Alphanate bepaald tijdens profylactische behandeling is ongeveer 12 uur. De gemiddelde teruggewonnen fractie is ongeveer 87%. Afhankelijk van de ernst van de bloeding, het letsel of de weefselbeschadiging kan de halfwaardetijd korter zijn. Dit dient in overweging te worden genomen bij de bepaling van de dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humaan plasma stollingsfactor VIII is een normaal bestanddeel van humaan plasma. Factor VIII in het concentraat gedraagt zich derhalve als endogeen factor VIII.

Conventionele toxiciteitsstudies in dieren en mutageniciteitsstudies met plasma factor VIII zouden geen zinvolle informatie geven en werden daarom niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Albumine (humaan)
Arginine
Histidine
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Alphanate mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

Alleen de bijgeleverde injectie-/infussets mogen worden gebruikt, omdat het falen van de behandeling het gevolg kan zijn van absorptie van factor VIII door de interne wand van sommige infuusapparatuur.

6.3 Houdbaarheid

Alphanate heeft een houdbaarheid van twee jaar indien het in een koelkast (2 - 8 °C) en buiten invloed van licht wordt bewaard. Binnen de aangegeven houdbaarheidstermijn mag het product eenmalig gedurende een periode van 6 maanden bij een temperatuur van

≤ 30°C worden bewaard. Hierna mag het product niet meer worden bewaard bij 2 - 8 °C.

Alphanate bevat geen conserveermiddelen en dient onmiddellijk na reconstitutie te worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing is helder en enigszins opalescent. Gebruik geen oplossing die er troebel uitziet of bezinksel bevat.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

In een koelkast (2 - 8 °C) en buiten invloed van licht bewaren. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alphanate 250

- Flacon met 250 IE gevriesdroogd factor VIII en een type I glas spuit die 5 ml water voor injectie bevat.

Alphanate 500

- Flacon met 500 IE gevriesdroogd factor VIII en een type I glas spuit die 5 ml water voor injectie bevat.

Alphanate 1000

- Flacon met 1000 IE gevriesdroogd factor VIII en een type I glas spuit die 10 ml water voor injectie bevat.

De flacons zijn vervaardigd van glas van het type I en zijn afgesloten met een broombutyl rubberen stop.

De accessoires die met Alphanate worden meegeleverd voor reconstitutie en toediening van het product zijn: adapter voor de injectieflacon, filter, vlindernaald en twee alcoholgaasjes.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en afvoer

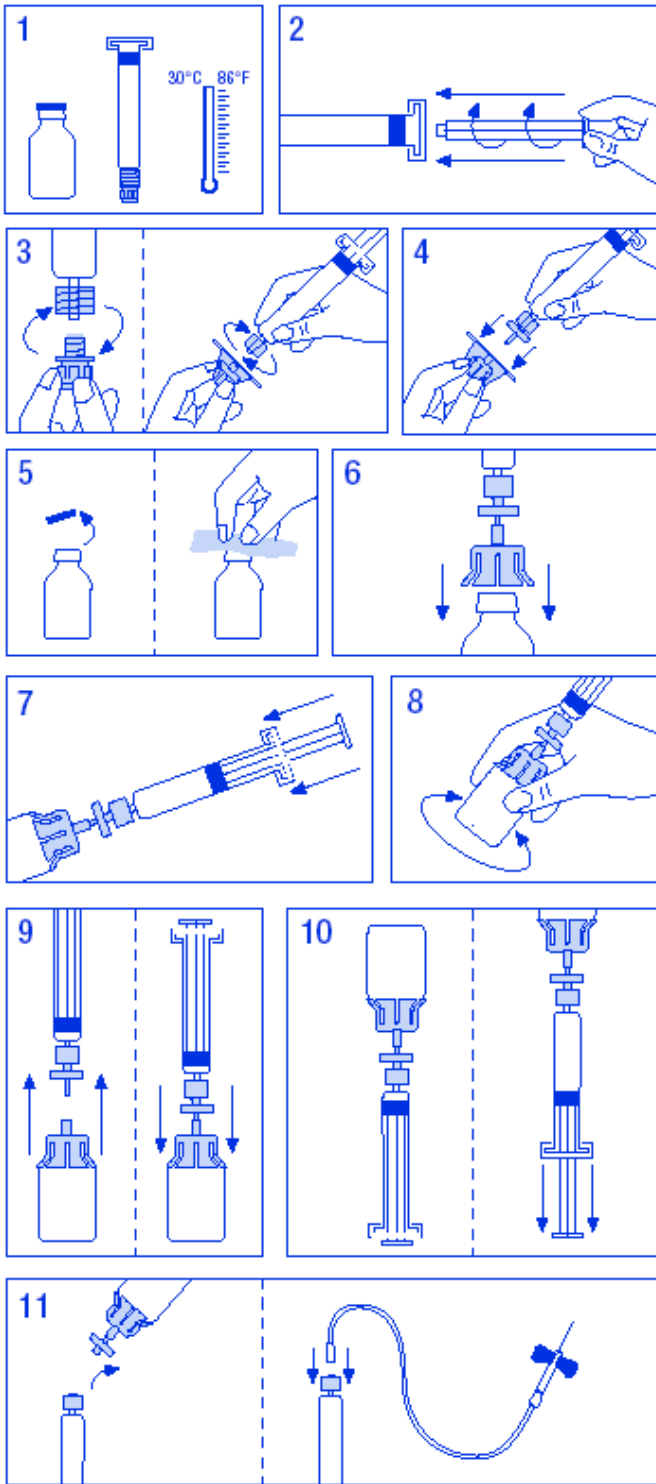
Niet gebruiken na de vervaldatum die op het etiket van de injectieflacon staat vermeld.

Pas tijdens reconstitutie en toediening een steriele werkwijze toe.

Restanten van het product mogen niet worden bewaard voor later gebruik of worden opgeslagen in de koelkast.

Het bereiden van de oplossing:

1. Verwarm de injectieflacon en spuit tot maximaal 30°C.
2. Bevestig de plunjer aan de spuit met de oplossing.
3. Haal het filter uit de verpakking. Verwijder de dop van de spuit en bevestig de spuit aan het filter.
4. Haal de adapter uit de verpakking en bevestig hem aan de spuit en het filter.
5. Verwijder de dop van de injectieflacon en veeg de stopper af met de meegeleverde alcoholgaasjes.
6. Prik de stopper van de injectieflacon door met de naald van de adapter.
7. Spuit al het oplosmiddel uit de spuit in de injectieflacon.
8. Schud de injectieflacon voorzichtig totdat alles is opgelost. Net als bij andere parenterale oplossingen mag deze oplossing niet worden gebruikt als het middel niet goed is opgelost of als de oplossing zichtbare deeltjes bevat.
9. Maak de spuit/filter kortstondig los van de injectieflacon/adapter om het vacuüm op te heffen.
10. Houd de injectieflacon ondersteboven en zuig de oplossing in de spuit.
11. Maak de plaats van injectie schoon, maak de spuit los en injecteer het geneesmiddel met de meegeleverde vlindernaald. De injectiesnelheid in een vat moet 3 ml/min zijn en mag nooit hoger zijn dan 10 ml/min om vasomotorische reacties te voorkomen.



Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel moet het product onmiddellijk worden gebruikt. De toedieningsets zijn voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.

De oplossing moet helder of bijna doorschijnend zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of een neerslag bevatten. De gereconstitueerde oplossing moet vóór toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van zichtbare deeltjes of verkleuringen.

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

Instituto Grifols, S.A., Can Guasch, 2 - Parets del Vallès, 08150 Barcelona, Spain

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

RVG 17384 - Alphanate[®] 250, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 50 IE/ml.

RVG 17385 - Alphanate[®] 500, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml.

RVG 17386 - Alphanate[®] 1000, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml.

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING

27 juni 2001

10. DATUM VAN REVISIE VAN DE TEKST

25 maart 2009