

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilate 500 IU VWF / 500 IU FVIII, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Wilate 1000 IU VWF / 1000 IU FVIII, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Wilaten pakkauksessa on injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten. Yksi injektiopullollinen sisältää valmisteiden nimien mukaan 500 IU/1000 IU ihmisen von Willebrand -tekijää (VWF) ja ihmisen hyytymistekijää VIII (FVIII).

Valmis injektioliuos, joka on valmistettu käyttäen 5 ml tai 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä, sisältää noin 100 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää.

Wilate-valmisteiden spesifinen aktiivisuus on ≥ 67 IU VWF:Rco yhtä milligrammaa valkuaisainetta kohti.

Von Willebrand -tekijän teho (IU) selvitetään määrittämällä ristotetiinikofaktorin teho (VWF:RC₀) voimassa olevan kansainvälisen standardin mukaan (International Standard for von Willebrand Factor Concentrate, WHO).

Valmis injektioliuos, joka on valmistettu käyttäen 5 ml tai 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä, sisältää noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII.

Teho (IU) selvitetään tekemällä Euroopan farmakopean mukainen kromogeeninen määrittäminen. Wilate-valmisteiden spesifinen aktiivisuus on noin ≥ 67 IU FVIII:C yhtä milligrammaa valkuaisainetta kohti.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Wilate 500: 11,7 mg natriumia ml:aa käyttökuntoon saatettua liuosta kohti (58,7 mg natriumia per injektiopullo).

Wilate 1000: 11,7 mg natriumia ml:aa käyttökuntoon saatettua liuosta kohti (117,3 mg natriumia per injektiopullo).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kylmäkuivattu jauhe: valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe tai mureneva kiinteä aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Von Willebrandin tauti

Verenvuodon tai kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvän verenvuodon ehkäisy ja hoito von Willebrandin tautia sairastavilla, kun hoito desmopressiinillä (DDAVP) on tehotonta tai vasta-aiheista.

A-hemofilia

A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n puutosta) sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon pitää tapahtua hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Tuote on tarkoitettu kertakäyttöön, ja potilaalle tulee antaa koko injektiopullollinen. Jos pulloon jää liuosta, hävitä se paikallisten määräysten mukaan.

Von Willebrandin tauti

VWF:RCo- ja FVIII:C-arvojen suhde on 1:1. Yksi IU VWF:RCo:ta ja FVIII:C:tä painokiloa kohti nostaa kyseisen valkuaisaineen pitoisuutta plasmassa 1,5–2 prosentilla normaalista aktiivisuudesta. Riittävän hemostaasin aikaansaamiseen tarvittava Wilate-annos on yleensä noin 20–50 IU/kg. Se suurentaa VWF:RCo- ja FVIII:C-arvoa noin 30–100 %.

Tarvittava Wilate-alkuannos saattaa olla 50–80 IU painokiloa kohti erityisesti, jos potilaalla on tyyppin 3 von Willebrandin tauti, sillä plasman hyytymistekijäpitoisuuksien pitämiseen riittävän suurina saatetaan näillä potilailla tarvita suurempia annoksia kuin muuntyyppistä von Willebrandin tautia sairastavilla.

Pediatriset potilaat

Käytöstä lapsille on saatavilla rajoitetusti tietoa joten Wilate-valmisteen käyttöä ei voida suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

Verenvuodon ehkäisy kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä tai jos potilaalla on vaikeita vammoja:

Jos Wilate-valmistetta käytetään verenvuodon ehkäisyyn kirurgisen toimenpiteen yhteydessä, tulee valmiste antaa 1–2 tuntia ennen toimenpiteen aloittamista. VWF:RCo-arvon pitää olla vähintään 60 IU/dl (≥ 60 %) ja FVIII:C-arvon ≥ 40 IU/dl (≥ 40 %).

Sopivan suuruisia annoksia annetaan 12–24 tunnin välein. Tarvittava annos ja hoidon kesto riippuvat siitä, millaisessa kunnossa potilas on, minkä tyyppinen ja kuinka vaikea verenvuoto on kyseessä, sekä VWF:RCo- ja FVIII:C-arvosta.

Jos potilas saa hyytymistekijää VIII sisältäviä VWF-valmisteita, FVIII:C-arvoja plasmassa on seurattava, jotta huomattaisiin, jos ne säilyvät pitkään liian suurina, sillä se saattaisi lisätä verisuonitukoksen vaaraa erityisesti, jos potilaalla tiedetään olevan kliinisiä tai laboratorioarvoihin liittyviä riskitekijöitä. Jos plasmassa havaitaan liian suuria FVIII:C-arvoja, on harkittava annosten pienentämistä, annosvälin pidentämistä tai sellaisen VWF-valmisteen käyttöä, jossa on vähän hyytymistekijää VIII.

Ehkäisevä hoito:

Valmistetta annetaan von Willebrandin tautia (VWD) sairastaville potilaille pitkäaikaiseen verenvuodon ehkäisyyn 20–40 IU painokiloa kohti 2–3 kertaa viikossa. Joissain tapauksissa, kuten gastrointestinaalisessa verenvuodossa, saatetaan tarvita suurempia annoksia.

A-hemofilia

Hoidon seuranta

Hoidon aikana on määritettävä hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta annoksen ja toistuvien infuusioiden antovälin selvittämiseksi. Potilaat voivat reagoida eri tavalla hyytymistekijä VIII:n hoitoon, ja lääkkeen puoliintumisaika sekä potilaan toipuminen saattavat vaihdella. Kehon painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa ali- tai ylipainoisilla potilailla. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoitoa täytyy seurata tarkasti analysoimalla hyytymistä (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus).

Annostus

Tarvittava korvaushoitoannos ja hoidon kesto riippuvat siitä, kuinka vaikea hyytymistekijä VIII:n puutos on, verenvuodon sijainnista ja vaikeudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Hyytymistekijä VIII:n annos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) Maailman terveysjärjestön voimassa olevan hyytymistekijä VIII:aa sisältävien valmisteiden standardin mukaisesti. Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai mieluiten kansainvälisinä yksikköinä (IU, plasman hyytymistekijä VIII:n pitoisuus kansainvälisen standardin mukaisesti).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Hoito tarvittaessa:

Tarvittava hyytymistekijä VIII:n annos lasketaan sen kokeellisen havainnon perusteella, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa painokiloa kohti lisää pitoisuutta plasmassa 1,5–2 prosentilla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan mukaan:

Tarvittavat yksiköt = kehon paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden lisäys (%) (IU/dl) x 0,5 IU/kg

Annos ja annostiheys täytyy aina sovittaa yksilöllisesti kliinisen tehon mukaan. Seuraavien verenvuotojen yhteydessä plasman FVIII-pitoisuuden ei tulisi laskea mainitulla jaksolla alle mainitun pitoisuuden (% normaalista tai IU/dl).

Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää apuna valittaessa käytettävää annosta verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Verenvuodon vaikeusaste / kirurginen toimenpide	Tarvittava hyytymistekijä VIII:n pitoisuus (%) (IU/dl)	Annostiheys (h) / hoidon kesto (vrk)
Verenvuoto		
Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20–40	Anna valmistetta 12–24 tunnin välein. Vähintään vuorokausi, kunnes verenvuoto on kivun perusteella arvioiden loppunut tai parantunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30–60	Toista infuusio 12–24 tunnin välein vähintään 3–4 päivänä, kunnes kipu ja akuutti toimintarajoite ovat hävinneet.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Toista infuusio 8–24 tunnin välein, kunnes vaaraa ei enää ole.
Kirurgiset toimenpiteet		
Pienet kirurgiset toimenpiteet, kuten hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään yhtenä päivänä, kunnes potilas paranee.
Suuret kirurgiset toimenpiteet	80–100 (ennen toimenpidettä ja sen jälkeen)	Toista infuusio 8–24 tunnin välein, kunnes haava paranee riittävästi, ja jatka sitten hoitoa vähintään 7 vuorokautta, niin että hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus säilyy 30–60 prosentin tasolla (IU/dl).

Ehkäisevä hoito:

Hyytymistekijä VIII:aa annetaan vaikeaa A-hemofiliaa sairastaville potilaille pitkäaikaiseen verenvuodon ehkäisyyn tavallisesti 20–40 IU painokiloa kohti 2–3 vuorokauden välein. Tätä lyhemmät annosvälit tai suuremmat annokset saattavat olla tarpeen erityisesti nuorille potilaille.

Jatkuva infuusio:

Ennen leikkausta tulee suorittaa farmakokineettinen analyysi, jotta saadaan laadittua arvio puhdistumasta. Infuusionopeuden lähtötaso lasketaan seuraavasti:

Infuusionopeus (IU/kg/h) = puhdistuma (ml/kg/h) x haluttu vakaan tilan (steady state) taso (IU/ml)

Ensimmäisen 24 tunnin jatkuvan infuusion jälkeen puhdistuma tulee laskea joka päivä käyttäen mitattuun tasoon ja tunnettuun infuusionopeuteen perustuvaa vakaan tilan yhtälöä.

Pediatriset potilaat

Puutteellisten tietojen takia Wilate-valmisteen käyttöä ei voida suositella alle 6-vuotiaille A-hemofiliaa sairastaville lapsille.

Antotapa

Laskimoon. Injektio- tai infuusionopeus saa olla korkeintaan 2–3 ml minuutissa.

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattaminen ennen valmisteen antoa, ks kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Yliherkkyys

Allergiatiyypiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Wilate-valmistetta käytettäessä. Valmiste sisältää tekijä VIII:n lisäksi jäämiä muista ihmisen proteiineista. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, on potilaita neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö heti ja ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktion ensimmäisiä merkkejä ovat nokkospaukamat, yleistynyt nokkosihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa noudatetaan tavanomaista sokin hoitokäytäntöä.

Tarttuvat aineet

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektioiden merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista, ja virusten tehokas inaktivointi tai eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä tartunnan vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Torjuntamenetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV) sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen. Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä myös parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan.

Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava, jos potilas on raskaana (sikiön infektio) tai sairastaa immuunivajavuutta tai jos erytrosytopoiesi on lisääntynyt (potilaalla on esim. hemolyyttinen anemia).

Tarvittavia rokotuksia (A- ja B-hepatiittia vastaan) on syytä harkita, jos potilas saa säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja VWF- / hyytymistekijä VIII -tiivisteitä.

Aina kun Wilate-valmistetta annetaan potilaalle, on suositeltavaa kirjata ylös valmisteen nimi ja eränumero, jotta pystyttäisiin yhdistämään, mitä valmiste-erää potilas on saanut.

Von Willebrandin tauti

Tromboemboliset tapahtumat

Käytettäessä hyytymistekijää VIII sisältävää von Willebrand -tekijävalmistetta hoitavan lääkärin tulee ottaa huomioon, että hoidon jatkuessa FVIII:C-arvo voi nousta liikaa. Jos potilas saa tällaisia valmisteita, on seurattava, ettei plasman FVIII:C-arvo pysy pitkään kovin suurena, sillä se saattaisi lisätä verisuonitukoksen vaaraa.

Verisuonitukos on vaarana käytettäessä hyytymistekijää VIII sisältäviä von Willebrand -tekijävalmisteita erityisesti, jos potilaalla tiedetään olevan klinisiä tai laboratoriotutkimuksissa todettuja riskitekijöitä. Siksi riskipotilaita on seurattava verisuonitukoksen ensi oireiden varalta. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nykysuositusten mukaisesti.

Inhibiittorit

Erityisesti tyypin 3 von Willebrandin tautia sairastaville saattaa kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita. Ellei plasman VWF:RCo-aktiivisuus lisäännä odotetusti tai ellei verenvuotoa saada sopivalla lääkannoksella hallintaan, on selvitettävä, onko potilaalla von Willebrand -tekijän vasta-aineita. Jos vasta-aineita on paljon, von Willebrand -tekijän antaminen ei välttämättä tehoa vaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Hoidosta vastaavalla lääkärillä täytyy olla kokemusta hyytymishäiriöiden hoidosta.

A-hemofilia

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa.

Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII:n hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määritystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana ja se jatkuu koko elämän ajan, vaikka riski on melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalla on alhaisen titterin inhibiittoreita verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin klinisin havainnoin ja laboratoriotutkimuksin. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Hyytymistekijä VIII:n korvaushoito voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos tarvitaan keskuslaskimokatetria, on otettava huomioon siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrikohdan tromboosin riski.

Tämä lääkevalmiste sisältää 58,7 mg natriumia per injektiopullo 500 IU VWF- / 500 IU FVIII -valmistetta ja 117,3 mg natriumia per injektiopullo 1000 IU VWF- / 1000 IU FVIII -valmistetta, jotka vastaavat 2,94 % ja 5,87 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII:lla ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Von Willebrand -tekijällä tai hyytymistekijällä VIII ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita.

Von Willebrandin tauti

Raskaana olevien tai imettävien naisten hoidosta ei ole kokemusta.

Wilate-valmistetta tulee antaa raskaana oleville tai imettäville von Willebrand -tekijän puutosta sairastaville potilaille vain, jos se on selvästi aiheellista. Lisäksi täytyy ottaa huomioon, että synnytys lisää näiden potilaiden verenvuodon vaaraa.

A-hemofilia

Koska A-hemofiliaa esiintyy harvoin naisilla, valmisteiden käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta. Siksi Wilate-valmistetta tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi aiheellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Wilate-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (kuten angioedeemaa, infuusiokohdan kirvelyä ja pistelyä, vilunväristyksiä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, eryteemaa, kutinaa, ihottumaa, päänsärkyä, nokkospaukamia, verenpaineen laskua, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, sydämen tiheälyöntisyyttä, puristuksen tunnetta rinnassa, hengenahdistusta, pistelyä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on havaittu joissakin harvoissa tapauksissa, ja ne saattavat joskus johtaa vaikeaan anafylaksiaan (jopa sokkiin).

Von Willebrandin tauti

Erityisesti tyypin 3 von Willebrandin tautia sairastaville saattaa joskus harvoin kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita. Jos niitä esiintyy, sen huomaa siitä, että hoidon kliininen vaikutus on riittämätön. Tällaiset vasta-aineet esiintyvät usein anafylaktisen reaktion yhteydessä. Jos siis potilaalle tulee anafylaktinen reaktio, on selvítettävä, onko hänellä neutraloivia vasta-aineita.

Näissä tapauksissa on aina syytä ottaa yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen keskukseseen.

Verisuonitukos on vaarana erityisesti, jos potilaalla tiedetään olevan kliinisiä tai laboratoriokokein todettuja riskitekijöitä. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nykysuositusten mukaisesti.

Jos potilas saa hyytymistekijää VIII sisältäviä von Willebrand -tekijävalmisteita ja plasman FVIII:C-pitoisuus säilyy pitkään suurena, verisuonitukoksen riski voi olla tavallista suurempi.

A-hemofilia

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten Wilate, ks. kohta 5.1. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiakeskukseen. Valmisteen turvallisuudesta sen mukana siirtyvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Seuraavassa taulukossa on esitetty yleiskatsaus kliinisissä tutkimuksissa, myyntiintulon jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja muista myyntiintulon jälkeisistä lähteistä raportoiduista haittavaikutuksista MedDRA elinjärjestelmäluokan, nimityksen ja esiintymistiheyden mukaisesti.

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Spontaanisti myyntiintulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten osalta raportointitiheys on merkitty tuntemattomaksi.

MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaktinen sokki	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Rintakipu	Melko harvinainen Tuntematon
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Melko harvinainen (PTP)* Hyvin yleinen (PUP)*
	von Willebrandin tekijän inhibitio	Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Tuntematon

*Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Von Willebrand -tekijän tai ihmisen hyytymistekijän VIII:n yliannostuksen aiheuttamia oireita ei ole raportoitu. Runsaan yliannostuksen sattuessa voi tulla veritulppia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit: veren hyytymistekijät: von Willebrand -tekijän ja hyytymistekijän VIII yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: B02BD06

Von Willebrandin tauti

Von Willebrand -tekijä (tiivisteestä) on ihmisen plasman normaali aineosa, joka vaikuttaa samalla tavalla kuin endogeeninen von Willebrand -tekijä.

Von Willebrand -tekijän annostelu korjaa sen puutosta sairastavien potilaiden hyytymishäiriötä kahdella lailla:

- Von Willebrand -tekijä saa verihutaleet taas tarttumaan endoteelin alle suonen vauriokohdassa (koska se sitoutuu sekä endoteelin alle että verihutaleen solukalvoon) ja saa näin aikaan primaarisen hemostaasin, mikä näkyy vuotoajan lyhenemisenä. Se saa tämän aikaan välittömästi, ja vaikutuksen tiedetään riippuvan suuresta määrin proteiinin polymerisaatiosta.
- Von Willebrand -tekijä korjaa hitaasti sairauteen liittyvän hyytymistekijä VIII:n puutoksen. Laskimoon annettu von Willebrand -tekijä sitoutuu endogeeniseen hyytymistekijään VIII (jota potilaan elimistössä syntyy normaalisti) ja estää stabiloimalla sen nopeaa hajoamista. Tästä syystä pelkän von Willebrand -tekijän (VWF-valmisteen, jonka hyytymistekijä VIII:n pitoisuus on pieni) antaminen aiheuttaa toissijaisesti myös FVIII:C-arvon normalisoitumisen ensimmäisen infuusion jälkeen. Kun potilaalle annetaan hyytymistekijä VIII:aa -sisältävää VWF-valmistetta, FVIII:C-arvo palautuu normaaliksi heti ensimmäisen infuusion jälkeen.

Von Willebrand -tekijä on hyytymistekijää VIII suojaava valkuaisaine, se edistää lisäksi verihutaleiden kiinnittymistä verisuonen vauriokohtaan, ja sillä on merkitystä myös verihutaleiden aggregaatiossa.

A-hemofilia

Hyytymistekijä VIII- ja VWF-kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII ja von Willebrand -tekijä), joiden fysiologiset tehtävät ovat erilaiset. Kun kompleksia infusoidaan hemofiliapotilaalle, hyytymistekijä VIII sitoutuu verenkierrossa von Willebrand -tekijään. Aktivoitunut hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n kofaktorina ja nopeuttaa tekijän X aktivoitumista. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinia trombiiniksi. Trombiini puolestaan muuttaa fibrinogeenia fibriiniksi niin että hyytymä voi muodostua.

A-hemofilia on perinnöllinen, sukupuolisidonnainen veren hyytymishäiriö, joka johtuu FVIII:C-pitoisuuden laskusta ja aiheuttaa runsaita verenvuotoja niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko spontaanisti tai tapaturmaisesti tai kirurgisesti syntyneiden vammojen takia. Korvaushoito suurentaa plasman hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta ja korjaa näin tilapäisesti hyytymistekijän puutteen ja verenvuototaipumuksen.

On huomattava, että vuotuista verenvuototapahtumien määrää (ABR) ei eri hyytymistekijätiivisteiden ja eri kliinisten tutkimusten välillä voida verrata.

Sen lisäksi, että von Willebrand -tekijä toimii hyytymistekijä VIII:n suoja-proteiinina, välittää se verihutaleiden adheesiota verisuonten vahingoittuneisiin kohtiin ja osallistuu verihutaleiden aggregaatioon.

5.2 Farmakokinetiikka

Von Willebrandin tauti

Von Willebrand -tekijä (tiivisteestä) on ihmisen plasman normaali aineosa ja vaikuttaa samalla lailla kuin endogeeninen tekijä.

Seuraavat tulokset saatiin kolmen farmakokineettisen tutkimuksen meta-analyysin perusteella, johon sisältyi 24 arvioitavaa potilasta ja kaikkia VWD-tyyppejä.

Parametri	Kaikki VWD tyypit					VWD tyyppi 1					VWD tyyppi 2					VWD tyyppi 3				
	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.
Toipuminen (%IU/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC _{0-∞} (h * %)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
Puoliintumisaika (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Puhdistuma ml/h/kg	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

Lyhenteiden selitykset: AUC = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; MRT = keskimääräinen elimistösaoloaika.

A-hemofilia

Hyytymistekijä VIII (tiivisteestä) on ihmisen plasman normaali aineosa ja vaikuttaa samalla lailla kuin endogeeninen hyytymistekijä VIII. Valmisteen injisoimien jälkeen noin kaksi tai kolme neljäsosaa hyytymistekijästä VIII jää verenkiertoon. Hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden plasmassa pitäisi olla 80–120 % ennakoitusta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuudesta.

Plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus vähenee kaksivaiheisesti eksponentiaalisesti. Alkuvaiheessa se jakautuu intravaskulaariseen ja muihin nesteaitioihin siten, että eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 3–6 tuntia. Seuraavassa, hitaammassa vaiheessa puoliintumisaika on 8–18 tuntia ja keskimäärin 15 tuntia. Tämä vastaa todellista biologista puoliintumisaikaa.

Kaksitoista potilasta käsittävissä kliinisessä tutkimuksessa saatiin seuraavat tulokset (kromogeeninen tutkimus, kaksoismittaus):

Parametri	Lähtöarvo		6 kuukauden arvo	
	Mean	SD	Mean	SD
Toipuminen (%IU/kg)	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * h/IU/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Puoliintumisaika (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (h)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Puhdistuma ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Lyhenteiden selitykset: AUC = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; MRT = keskimääräinen elimistösaoloaika; SD = keskihajonta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Wilate-valmisteen sisältämät von Willebrand -tekijä ja hyytymistekijä VIII ovat ihmisen plasman normaaleja aineosia ja vaikuttavat samalla lailla kuin vastaavat endogeeniset tekijät.

Näiden yhdisteiden konventionaaliset turvallisuustutkimukset eläimillä eivät lisäisi hyödyllistä tietoa olemassa olevaan kliiniseen kokemukseen nähden ja siksi niitä ei vaadita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Natriumkloridi

Glysiini

Sakkarosi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi, jossa 0,1 % polysorbaatti 80:tä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä antaa samasta infuusiolaitteesta samaan aikaan muun laskimoon annettavan valmisteen kanssa.

Valmistetta tulee antaa vain pakkauksessa mukana olevilla injektio- ja infuusiolaitteilla, koska hyytymistekijä VIII tai von Willebrand -tekijä voivat tarttua joidenkin injektio- tai infuusiolaitteiden sisäpintaan, ja hoito voi silloin epäonnistua.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiin liuoksen säilyvyys on 4 tuntia huoneenlämmössä (maks. 25 °C). Käyttövalmis liuos tulee kuitenkin käyttää välittömästi, mikrobiologisen kontaminaation riskin vähentämiseksi.

6.4 Säilytys

Säilytä kuiva-aine ja liuotin jääkaapissa (2–8 °C). Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä (maks. 25 °C) 2 kuukautta. Siinä tapauksessa kesto-aika päättyy 2 kuukauden kuluttua siitä kun valmiste on otettu jääkaapista ensimmäisen kerran. Potilaan tulee merkitä uusi kesto-aika valmisteen ulkopakkaukseen. Käyttövalmista liuosta saa käyttää vain yhdellä kerralla. Jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauskoot:

Wilate 500, 500 IU VWF ja 500 IU FVIII

Pakkauksen sisältö:

1 injektiopullollinen kuiva-ainetta, tyyppin I lasia, suljettu (bromibutylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla

1 injektiopullollinen liuotinta (5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä), tyyppin I lasia, suljettu (halobutylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla

1 välineistö laskimonsisäistä injektiota varten (1 siirtolaite, 1 infuusiövälineistö, 1 kertakäyttöinen ruisku)

2 alkoholipyhettä.

Wilate 1000, 1000 IU VWF ja 1000 IU FVIII

Pakkauksen sisältö:

1 injektiopullollinen kuiva-ainetta, tyyppin I lasia, suljettu (bromibutylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla
1 injektiopullollinen liuotinta (10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä), tyyppin I lasia, suljettu (halobutylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla.

1 välineistö laskimonsisäistä injektiota varten (1 siirtolaite, 1 infuusiovälineistö, 1 kertakäyttöinen ruisku)

2 alkoholipyyhettä.

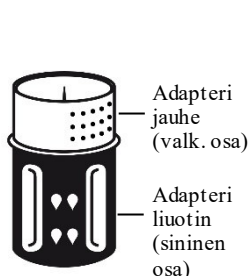
Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

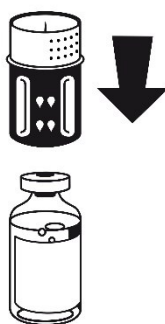
- Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!
- Älä käytä Wilate-valmistetta etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Koko alla kuvatun työvaiheen aikana tulee säilyttää steriiliys!
- Tarkasta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.
- Liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa. Älä käytä liuoksia, jotka ovat sameita tai joissa on hiukkasia.
- Valmis liuos on käytettävä välittömästi mikrobikontaminaation välttämiseksi.
- Käytä ainoastaan mukana olevia infuusiovälineitä. Muiden injektio/infuusiolaitteiden käyttö saattaa lisätä riskejä ja aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

Ohjeet liuoksen valmistamiseksi:

1. Älä käytä valmistetta heti jääkaapista ottamisen jälkeen. Anna liuottimen ja kuiva-aineen lämmetä suljetuissa injektiopulloissa huoneenlämpöisiksi.
2. Irrota repäisykorkit molemmista injektiopulloista ja puhdista kummankin pullon kumitulppa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Siirtolaite on esitetty kuvassa 1. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Ota siirtolaite ja käännä se ylösalaisin. Aseta sen sininen osa liuotinpulloa vasten ja paina tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuvat 2+3). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa.



Kuva 1

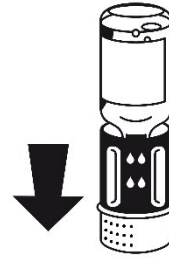


Kuva 2



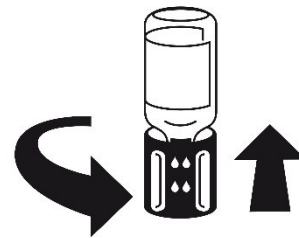
Kuva 3

4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon siirtolaite on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta valkoinen osa kuiva-ainepulloon (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 4). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa. Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.



Kuva 4

5. Pidä molemmat injektiopullot edelleen kiinni toisissaan ja pyöritä kuiva-ainepulloon varovasti, kunnes valmiste on liennut. Injektiokuiva-aine liukenee huoneenlämmössä alle 10 minuutissa. Valmisteeseen voi muodostua hieman vaahtoa. Kierrä siirtolaite irti (kuva 5), jolloin vaahto häviää.



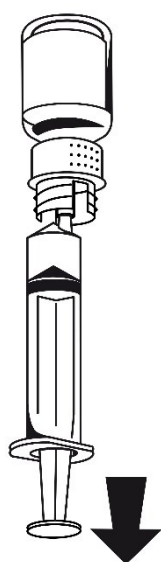
Kuva 5

Injisointiohjeet:

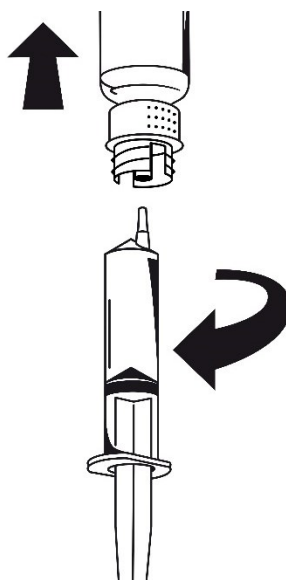
Pulssi on varmuuden vuoksi mitattava ennen lääkkeen injisointia ja sen aikana. Jos pulssi nousee selvästi, injektiota on hidastettava tai lääkkeen antaminen on keskeytettävä lyhyeksi aikaa.

1. Kiinnitä ruisku siirtolaitteen valkoiseen osaan. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun (kuva 6). Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman läpikuultavaa. Kun liuos on siirretty, pidä ruiskun männästä tukevasti kiinni (ruisku edelleen ylösalaisin) ja irrota ruisku siirtolaitteesta (kuva 7).

Hävitä tyhjä injektiopullo yhdessä siirtolaitteen valkoisen osan kanssa.



Kuva 6



Kuva 7

2. Pyyhi aiottu injektiokohta pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Kiinnitä mukana oleva infuusiovälineistö ruiskuun.
4. Työnnä neula ennalta valitsemaasi laskimoon. Jos olet käyttänyt kiristyssidettä suonen löytämiseksi, side tulee poistaa ennen Wilaten injisointia. Ruiskuun ei saa päästä verta, sillä tällöin on vaarana fibrinihiyytymien muodostuminen.
5. Ruiskuta liuos hitaasti laskimoon. Injektionopeus: 2–3 ml minuutissa. Jos käytät useamman Wilate-injektiokuiva-ainepullollisen yhden hoitokerran aikana, voit käyttää samaa neulaa ja ruiskua. Siirtolaite on tarkoitettu kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Wilate 500 IU: 29339
Wilate 1000 IU: 29338

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.1.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wilate 500 IE VWF / 500 IE FVIII, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Wilate 1000 IE VWF / 1000 IE FVIII, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Wilate tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE/1000 IE human von Willebrand-faktor (VWF) och human koagulationsfaktor VIII (faktor VIII).

Den rekonstituerade lösningen, som bereds med 5 ml eller 10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80, innehåller cirka 100 IE/ml von Willebrand-faktor.

Wilate-produktens specifika aktivitet är ≥ 67 IE VWF:RCo per mg protein.

VWF-aktiviteten (IE) bestäms som ristocetin kofaktoraktivitet (VWF:RCo) i jämförelse med den internationella standarden för VWF-koncentrat (WHO).

Den rekonstituerade lösningen, som bereds med 5 ml eller 10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80, innehåller cirka 100 IE/ml faktor VIII.

Aktiviteten (IE) bestäms enligt den europeiska farmakopéns kromogena assay. Wilate-produktens specifika aktivitet är ≥ 67 IE faktor VIII:C/mg protein.

Tillverkad ur human blodplasma.

Hjälpämne med känd effekt:

Wilate 500: 11,7 mg natrium per ml rekonstituerad lösning (58,7 mg natrium per injektionsflaska).

Wilate 1000: 11,7 mg natrium per ml rekonstituerad lösning (117,3 mg natrium per injektionsflaska).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Frystorkat pulver: vitt eller svagt gult pulver eller smulig kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

von Willebrands sjukdom

Profylax och behandling av blödningsepisod eller kirurgisk blödning vid von Willebrands sjukdom (VWS), när behandling med desmopressin (DDAVP) inte ger önskad effekt eller är kontraindicerad.

Hemofili A

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av koagulationssjukdomar. Produkten är avsedd för engångsbruk och hela innehållet i flaskan bör injiceras. Eventuellt överblivet innehåll ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

von Willebrands sjukdom

Kvoten mellan VWF:RCo och FVIII:C är 1:1. I allmänhet ger en dos om 1 IE/kg kroppsvikt av VWF:RCo och FVIII:C en ökning av plasmanivån med 1,5–2 % av den normala aktiviteten för respektive protein. Vanligen behövs 20–50 IE Wilate/kg kroppsvikt för att uppnå adekvat hemostas. Nivåerna av VWF:RCo och FVIII:C hos patienterna ökar därmed med cirka 30–100 %.

En initial dos om 50–80 IE Wilate/kg kroppsvikt kan erfordras, särskilt hos patienter med von Willebrands sjukdom av typ 3, där högre doser än vid andra typer av von Willebrands sjukdom kan krävas för att upprätthålla adekvata plasmanivåer.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användningen av Wilate till barn yngre än 6 år.

Profylax mot blödning vid kirurgiska ingrepp eller svårt trauma:

För profylax mot blödning i samband med kirurgiska ingrepp ska Wilate ges 1–2 timmar före ingreppets början. Nivåer för VWF:RCo på ≥ 60 IE/dl (≥ 60 %) och FVIII:C-nivåer på ≥ 40 IE/dl (≥ 40 %) bör uppnås.

Lämplig dos ska ges var 12:e till 24:e timme under behandlingen. Dosstorleken och behandlingens längd är beroende av patientens kliniska status, blödningens typ och svårighetsgrad och nivåerna av såväl VWF:RCo som FVIII:C.

Patienter som får faktor VIII -innehållande VWF-produkter bör kontrolleras fortlöpande för att upptäcka varaktigt höga nivåer av FVIII:C, vilket kan öka risken för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboriemässiga riskfaktorer. Om höga plasmanivåer av FVIII observeras, bör man överväga att minska dosen och/eller förlänga dosintervallet eller använda en VWF-produkt med lägre FVIII-nivåer.

Profylax:

För långtidsprofylax mot blödningar hos von Willebrands sjukdom (VWS) patienter bör doser om 20–40 IE/kg ges 2 eller 3 gånger per vecka. I några fall, såsom hos patienter med gastrointestinala blödningar, kan högre doser bli nödvändiga.

Hemofili A

Övervakning av behandling

Under pågående behandling bör bestämning av faktor VIII-nivån utföras för att fastställa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på behandling med faktor VIII, erhålla olika halveringstider och recoveries. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. Detta är särskilt viktigt vid större kirurgiska ingrepp då mycket noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingen längd är beroende av svårighetsgraden av faktor VIII-brist, blödningens lokalisering och omfattning och patientens kliniska tillstånd.

Mängden faktor VIII som administreras anges i internationella enheter (IE), i enlighet med aktuell WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i relation till normal humanplasma) eller, företrädesvis, i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i 1 ml normal humanplasma.

Behandling vid behov

Beräkning av erforderlig dos faktor VIII baseras på den empiriska kunskapen att 1 internationell enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer plasmanivån med 1,5 till 2 % av den normala aktiviteten. Erforderlig dos beräknas med hjälp av följande formel:

$$\text{Erforderligt antal enheter} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad ökning av faktor VIII (\%)} \text{ (IE/dl)} \times 0,5 \text{ IE/kg}$$

Dos och doseringsintervall ska alltid baseras på individuell klinisk effekt. Vid nedanstående blödningstillstånd ska faktor VIII-aktiviteten i plasma under behandlingstiden inte sjunka under den angivna nivån (% av normalvärde eller IE/dl).

Nedanstående tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi.

Blödningens svårighetsgrad/ typ av operation	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar) / behandlingstid (dygn)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller blödning i munnen	20–40	Upprepa var 12:e till 24:e timme, minst 1 dygn till dess att blödnings- episoden, skattad med hjälp av smärta, har upphört eller läkning erhålls.
Mer uttalad hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme under 3–4 dygn eller mer till dess smärta och akut funktionsnedsättning har upphört.
Livshotande blödningar	60–100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme till dess faran är över.
Operation		
<u>Mindre kirurgiskt ingrepp</u> inklusive tandextraktion	30–60	Doseringsintervall 24 timmar, under minst 1 dygn till dess läkning uppnåtts.
Större kirurgiskt ingrepp	80–100 (pre- och post- operativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme till dess adekvat sårhäkning erhålls. Fortsätt med behandlingen under minst 7 dygn för att bibehålla en faktor VIII-aktivitet på 30–60 % (IE/dl).

Profylax:

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili A är den vanliga dosen 20–40 IE av faktor VIII per kg kroppsvikt varannan till var tredje dag. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Kontinuerlig infusion:

Före kirurgi bör en farmakokinetisk analys göras för att få ett uppskattat värde på clearance. Den initiala infusionshastigheten kan beräknas enligt följande formel:

$$\text{Infusions hastighet (IE/kg/tim)} = \text{clearance (ml/kg/tim)} \times \text{önskad jämviktsnivå (IE/ml)}$$

Efter de första 24 timmarna med kontinuerlig infusion bör clearance beräknas varje dag med användande av jämviktsekvationen med uppmätt jämviktsnivå och känd infusionshastighet.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användningen av Wilate vid hemofili A till barn som är yngre än 6 år.

Administreringssätt

Intravenös användning. Injektions/infusionshastigheten bör inte överskrida 2–3 ml per minut.

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

I syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska den administrerade produktens namn och batchnummer tydligt anges i patientjournalen.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Wilate. Wilate innehåller spår av andra humana värdcellsproteiner än faktor VIII. Om symtom på överkänslighet uppträder bör patienten rådas att omedelbart avbryta användning av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktion, bl.a. nässelutslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaktiska reaktioner.

Vid chock ska medicinsk standardbehandling för chock tillämpas.

Smittsamma agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverknings-processen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt det icke höljeförsedda hepatit A-viruset. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Vaccinering (mot hepatit A och B) bör lämpligen övervägas för patienter som får regelbunden/upprepad tillförsel av plasmaderiverade VWF-/faktor VIII-produkter.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Wilate ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

von Willebrands sjukdom

Tromboemboliska händelser

Behandlande läkare ska vara medveten om att kontinuerlig behandling med VWF-produkter som innehåller faktor VIII kan ge upphov till kraftig ökning av FVIII:C. Hos patienter som får faktor VIII-

innehållande von Willebrandfaktorkoncentrat bör plasmanivåerna av FVIII:C övervakas för att undvika förhöjda nivåer av FVIII:C i plasma under längre tid, eftersom detta kan öka risken för trombotiska händelser.

Risk för trombotiska händelser föreligger när faktor VIII-innehållande VWF-koncentrat används, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboriemässiga riskfaktorer. Patienter med sådan risk ska därför övervakas noga för tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism ska påbörjas enligt gällande rekommendationer.

Inhibitorer

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrandfaktorn. Om den förväntade VWF:RCo-aktiviteten i plasma inte uppnås eller om blödningen inte kan kontrolleras med adekvat dos bör analys utföras för att undersöka om inhibitorer mot VWF har utvecklats. Hos patienter med höga inhibitornivåer kan behandling med VWF vara ineffektiv och andra behandlingsalternativ bör övervägas. Behandling av sådana patienter ska skötas av läkare med erfarenhet av vård av patienter med störningar i hemostasen.

Hemofili A

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A.

Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår livet ut även om sådan utveckling är sällsynt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer, kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateter-relaterade komplikationer

Om central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället beaktas.

Detta läkemedel innehåller upp till 58,7 mg natrium per flaska för 500 IE VWF och 500 IE FVIII och upp till 117,3 mg natrium per flaska för 1 000 IE VWF och 1 000 IE FVIII, motsvarande 2,94 % respektive 5,87 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor VIII och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte genomförts med VWF/faktor VIII.

von Willebrands sjukdom

Erfarenhet av behandling av gravida eller ammande kvinnor saknas.

Wilate ska endast ges till gravida eller ammande kvinnor med VWF-brist på klar indikation och med beaktande av den ökade risken för blödningskomplikation i samband med förlossning.

Hemofili A

Eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor saknas erfarenhet av behandling under graviditet och amning. Wilate ska därför endast användas under graviditet och amning när klar indikation föreligger.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, hudrodnad, allmän urtikaria, erytem, klåda, hudutslag, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, dyspné, sveda, kräkningar, väsande andning) har observerats sällan och kan i vissa fall övergå till svår anafylaxi (inklusive chock).

von Willebrands sjukdom

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan i sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar mot VWF. Om sådana inhibitorer utvecklas manifesteras tillståndet som inadekvat kliniskt svar. Antikropparna kan uppträda i nära association med anafylaktiska reaktioner. Patienter som drabbas av en anafylaktisk reaktion ska därför utvärderas med avseende på förekomst av inhibitorer.

Vid alla sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilcenter.

Risk för trombotiska händelser föreligger, särskilt hos patienter med kända kliniska och laboriemässiga riskfaktorer. Profylax mot venös tromboembolism ska påbörjas enligt gällande rekommendationer.

Hos patienter som får VWF-koncentrat som innehåller faktor VIII kan kraftigt förhöjda nivåer av FVIII:C i plasma öka risken för trombotiska händelser.

Hemofili A

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Wilate se avsnitt 5.1. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili. För information avseende virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Följande tabell visar en översikt över biverkningar observerade i kliniska studier, studier efter marknadsföring och från andra källor efter marknadsföring, presenterade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC), Preferred Term Level (PT) och frekvens.

Frekvenserna har utvärderats 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).

För biverkningar rapporterade spontant efter marknadsföring klassas rapporteringsfrekvensen som Ingen känd frekvens.

MedDRA klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk chock	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Bröstmärta	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande faktor VIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*
	Inhiberande von Willbrandfaktor-antikroppar	Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Buksmärta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Ingen känd frekvens

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

Beskrivning av valda biverkningar

Se avsnitt 4.4 för en beskrivning av valda biverkningar.

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 via det nationella rapporteringssystemet.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdos av human VWF eller faktor VIII har rapporterats. Trombotiska händelser kan förekomma efter kraftig överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika: koagulationsfaktorer: von Willebrandfaktor och koagulationsfaktor VIII i kombination.
ATC-kod: B02BD06

von Willebrands sjukdom

von Willebrandfaktorn (från koncentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF.

Genom tillförsel av VWF kan de hemostatiska abnormiteter som uppträder hos patienter med VWF-brist (von Willebrands sjukdom) korrigeras på två nivåer:

- VWF återupprättar adhesionen mellan trombocyter och det vaskulära subendotelet vid stället för en kärlskada (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocytens membran), och ger därigenom upphov till primär hemostas vilket visas genom förkortad blödningstid. Denna effekt uppträder omedelbart och beror till stor del på nivån av polymerisering av proteinet.
- VWF ger fördröjd korrektion av den associerade faktor VIII-bristen. När VWF ges intravenöst binder den endogen faktor VIII (som normalt produceras av patienten) och genom att stabilisera denna faktor undviks dess snabba nedbrytning. Tillförsel av ren VWF (VWF-produkt med låg faktor VIII-nivå) återställer därigenom nivåerna av FVIII:C till normala nivåer som en sekundär effekt efter första infusionen. Administrering av ett VWF-koncentrat som innehåller faktor VIII återställer omedelbart nivån av FVIII:C till den normala efter första infusionen.

Förutom rollen som faktor VIII-skyddande protein medierar VWF trombocytadhesion till stället för kärlskada och spelar också en roll för trombocyttaggregation.

Hemofili A

Faktor VIII och von Willebrandfaktor-komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrandfaktorn) med olika fysiologiska funktioner. Vid infusion till en hemofilpatient binds faktor VIII till von Willebrandfaktor i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som en kofaktor för aktiverad faktor IX, och påskyndar därmed omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar därefter fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning som orsakas av låga nivåer av FVIII:C och leder till riklig blödning i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av trauma eller kirurgi. Genom substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor VIII, vilket resulterar i att faktor VIII-bristen korrigeras temporärt och blödningsbenägenheten motverkas.

Observera att årlig blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och inte heller mellan olika kliniska studier.

Utöver dess roll som ett faktor VIII-skyddande protein medierar von Willebrandfaktor dessutom vidhäftning av trombocyter till ställen med kärlskada och spelar en roll vid trombocyttaggregation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

von Willebrands sjukdom

von Willebrandfaktorn (från koncentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF.

Baserat på en metaanalys av tre farmakokinetiska studier, som omfattade 24 utvärderingsbara patienter med alla typer av von Willebrands sjukdom erhöles följande resultat:

Parameter	VWS alla typer					VWS typ 1					VWS typ 2					VWS typ 3				
	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.
Recovery (%/IE/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24

Parameter	VWS alla typer					VWS typ 1					VWS typ 2					VWS typ 3				
	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.
AUC (0-inf) (t*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (t)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (t)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Clearance (mL/t/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

AUC = Area under the curve, MRT = Mean residence time

Hemofili A

Faktor VIII (från koncentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och fungerar som endogen faktor VIII. Efter injektion av produkten stannar ungefär 2/3–3/4 av faktor VIII i cirkulationen. Den uppnådda nivån av faktor VIII-aktivitet i plasma skall vara mellan 80 och 120 % av förväntad aktivitet.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma avtar exponentiellt i två faser. I den initiala fasen sker distribution mellan det intravaskulära och andra kompartment (kroppsvätskor) med 3–6 timmars halveringstid i plasma. I den därpå följande långsammare fasen varierar halveringstiden mellan 8–18 timmar med ett genomsnitt på 15 timmar, vilket överensstämmer med den biologiska halveringstiden.

Följande resultat observerades i en klinisk studie på 12 patienter (kromogen substratmetod, dubbla mätningar):

Parameter	Initiala värden		6-månadersvärden	
	Medel	SD	Medel	SD
Recovery (%/IE/kg)	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * t/IE/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Halveringstid (t)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (t)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Clearance ml/t/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

AUC = area under the curve, MRT = Mean residence time, SD = standard-avvikelse

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

VWF och FVIII i Wilate är normala beståndsdelar i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF/FVIII.

Sedvanlig säkerhetstestning av dessa substanser i laboratoriedjur skulle inte tillföra någon användbar information till existerande kliniska erfarenheter och krävs därför ej.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid
Glycin
Sackaros
Natriumcitrat
Kalciumklorid

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbit 80.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller administreras samtidigt som andra intravenösa beredningar i samma infusionsset.

Endast de bipackade injektions-/infusionshjälpmedlen ska användas, eftersom det finns risk för utebliven behandlingseffekt på grund av att faktor VIII/von Willebrandfaktor adsorberas på vissa injektions-/infusionshjälpmedels innerväggar (ytor).

6.3 Hållbarhet

3 år.

Stabiliteten av produkten efter upplösning har visats under 4 timmar vid rumstemperatur (under 25 °C). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska dock produkten användas omedelbart efter upplösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara pulver och vätska till injektionsvätska i kylskåp (2–8 °C). Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Produkten kan förvaras under 2 månader vid rumstemperatur (under 25 °C). I sådant fall utgår hållbarhetstiden 2 månader efter att produkten första gången togs ut ur kylskåpet. Patienten ska anteckna det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Den beredda lösningen ska endast användas vid ett tillfälle. Eventuellt oanvänd lösning ska kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

Wilate 500 IE VWF och 500 IE FVIII

En förpackning innehåller:

1 injektionsflaska med pulver, typ 1-glas med propp (brombutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 injektionsflaska med spädningsvätska (5 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80), typ 1-glas, med propp (halobutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset,

1 engångsspruta)

2 desinfektionstorkar

Wilate 1000 IE VWF och 1000 IE FVIII

En förpackning innehåller:

1 injektionsflaska med pulver, typ 1-glas med propp (brombutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 injektionsflaska med spädningsvätska (10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80), typ 1-glas (halobutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset,

1 engångsspruta)

2 desinfektionstorkar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Läs alla instruktioner och följ dem noggrant!
- Använd inte Wilate efter utgångsdatum på etiketten.
- Sterilitet måste upprätthållas under förfarandet som beskrivs nedan.
- Före administrering ska rekonstituerat läkemedel inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.
- Lösningen ska vara klar eller svagt opaliserande. Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller utfällningar.
- Använd den rekonstituerade lösningen omedelbart för att förhindra mikrobiell kontamination.
- Använd endast bipackade infusionshjälpmedel. Användningen av andra injektions/infusionsset kan medföra ökade risker och att behandlingen misslyckas.

Anvisningar för rekonstituering

1. Använd inte produkten direkt efter att den tagits ut ur kylskåpet. Låt spädningsvätskan och pulvret i de öppnade injektionsflaskorna anta rumstemperatur.
2. Ta bort kapsylerna från båda flaskorna och tvätta gummipropparna med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Överföringssetet avbildas i Fig 1. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan yta och håll den stadigt. Ta överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den blå delen av överföringssetet på flaskan med spädningsvätska och tryck bestämt tills det klickar (Fig 2+3). Vrid inte medan du ansluter.

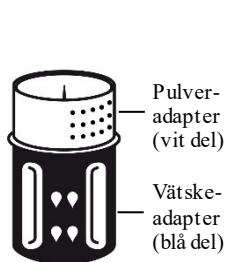


Fig. 1

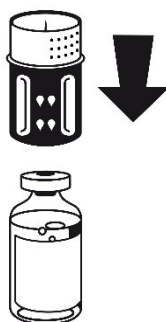


Fig. 2



Fig. 3

4. Placera injektionsflaskan med pulvret på en plan yta och håll den stadigt. Ta injektionsflaskan med spädningsvätska med det anslutna överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den vita delen på pulverflaskans propp och tryck bestämt tills det klickar (Fig.4). Vrid inte medan du ansluter. Vätskan rinner automatiskt över till pulverflaskan.

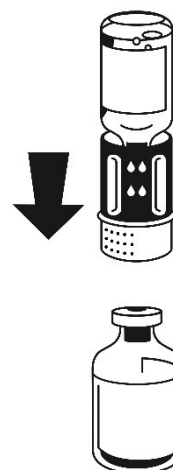


Fig 4

5. Roter pulverflaskan långsamt med båda flaskorna anslutna tills pulvret löst sig. Pulvret löser sig på mindre än 10 minuter vid rumstemperatur. Lätt skumbildning kan förekomma under upplösningen. Skruva isär överföringssetet i två delar (Fig.5). Då försvinner skummet.

Kassera vätskeflaskan med den blå delen av överföringssetet fastsatt.

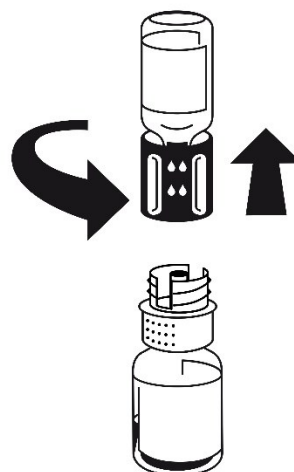


Fig. 5

Anvisningar för injektion:

Som en försiktighetsåtgärd ska din puls tas före och under injektionen. Om pulsen stiger markant ska injektionshastigheten reduceras eller administrationen tillfälligt avbrytas.

1. Anslut sprutan till den vita delen av överföringssetet. Vänd flaskan upp och ned och drag upp lösningen i sprutan (Fig.6). Lösningen ska vara klar eller svagt opaliserande. När lösningen har överförts, håll stadigt i sprutans kolv (med kolven nedåt) och avlägsna sprutan från överföringssetet (Fig.7).

Kassera den tomma flaskan tillsammans med den vita delen av överföringssetet.

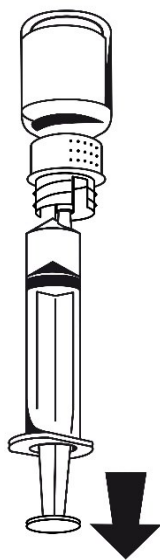


Fig. 6

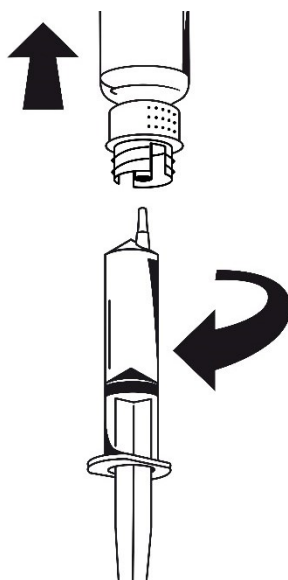


Fig. 7

2. Rengör det valda injektionsstället med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Anslut det bipackade infusionssetet till sprutan.
4. Stick in injektionsnålen i den valda venen. Om du har använt stasband för att lättare se venen, bör detta öppnas innan du påbörjar injektionen. Blod får inte komma in i sprutan på grund av risken för koagelbildning.

5. Injicera lösningen långsamt i venen, ej mer än 2–3 ml per minut.
Om du använder mer än en flaska Wilatepulver vid samma behandlingstillfälle kan samma injektionsset och spruta användas. Överföringssetet är endast för engångsbruk.

Icke använd produkt eller avfallsmaterial skall förstöras i enlighet med lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Wilate 500 IU: 29339
Wilate 1000 IU: 29338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.1.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 14.8.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.11.2022