

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WILFACTIN 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
WILFACTIN 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
WILFACTIN 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

WILFACTIN on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, joka sisältää nimellisesti 500 IU, 1000 IU tai 2000 IU ihmisen von Willebrand -tekijää (VWF) yhtä injektiopulloa kohden.

Valmiste sisältää noin 100 IU/ml ihmisen von Willebrand -tekijää, kun se saatetaan käyttökuntoon 5 ml:aan (500 IU), 10 ml:aan (1000 IU) tai 20 ml:aan (2000 IU) injektioneisteisiin käytettävää vettä.

Ennen albumiinin lisäämistä WILFACTIN-valmisteen spesifinen aktiivisuus on suurempi tai yhtä suuri kuin 60 IU / VWF:RCo/mg proteiinia.

Von Willebrand -tekijän aktiivisuus (IU) mitataan ristoseitiinikofaktorin aktiivisuuden (VWF:RCo) mukaan verrattuna Willebrand-tekijävalmistetta koskevaan kansainväliseen standardiin (WHO).

Ihmisen hyytymistekijän VIII (FVIII) määrä WILFACTIN-valmisteessa on ≤ 10 IU/100 IU VWF:RCo.

Tekijä VIII:n aktiivisuus (IU) määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisellä menetelmällä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia:

- Yksi 5 ml:n injektiopullo (500 IU) sisältää 0,15 mmol (3,4 mg) natriumia.
- Yksi 10 ml:n injektiopullo (1000 IU) sisältää 0,3 mmol (6,9 mg) natriumia.
- Yksi 20 ml:n injektiopullo (2000 IU) sisältää 0,6 mmol (13,8 mg) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine: valkoinen tai vaaleankeltainen, kuiva-aine tai mureneva kiinteä kuiva-aine.

Liuotin: kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WILFACTIN on tarkoitettu verenvuodon tai leikkaukseen liittyvän vuodon ennaltaehkäisyyn ja hoitoon von Willebrandin tautia (vWD) sairastavilla potilailla, kun pelkkä desmopressiinihoito (DDAVP) yksin on tehoton tai sille on vasta-aiheita.

WILFACTIN-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

WILFACTIN-valmistetta ei tule käyttää A-hemofilian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin tulee valvoa von Willebrandin taudin hoitoa.

Annostus

Yksi IU/kg von Willebrand -tekijää nostaa verenkierron VWF:RCo-tasoa normaalisti 0,02 IU/ml (2 %).

VWF:RCo-tavoitetaso on > 0,6 IU/ml (60 %) ja FVIII:C-tavoitetaso > 0,4 IU/ml (40 %).

Verenvuodon tyrehtyminen edellyttää vähintään hyytymistekijän FVIII aktiivisuuden (FVIII:C) tasoa 0,4 IU/ml (40 %). Yksi von Willebrand -tekijäinjektio ei aiheuta FVIII:C-tason enimmäisnousua 6–12 tunnin kuluessa eikä sillä ei voida korjata välittömästi FVIII:C-tasoa. Jos potilaan plasman FVIII:C-perustaso alittaa edellä mainitun kriittisen tason, hyytymistekijä VIII -valmistetta tulee antaa von Willebrand -tekijän ensimmäisen injektion yhteydessä tilanteissa, joissa vaaditaan verenvuodon nopeaa tyrehtyttämistä (verenvuodon hoitaminen, vakava loukkaantuminen tai hätäleikkaus). Näin saavutetaan plasman hemostaattinen FVIII:C-taso.

Jos FVIII:C-tason välitön nostaminen ei ole tarpeen, esimerkiksi suunnitelluissa leikkauksissa silloin, kun FVIII:C-perustaso riittää varmistamaan verenvuodon tyrehtymisen, FVIII-tekijää ei ehkä tarvitse antaa ensimmäisen VWF-injektion yhteydessä. Lääkäri ratkaisee, annetaanko tekijää.

• Hoidon aloittaminen:

Ensimmäinen annos WILFACTIN-valmistetta verenvuodon tai vamman hoidossa on 40–80 IU/kg yhdessä tarvittavan tekijä VIII -annoksen kanssa välittömästi ennen toimenpidettä tai mahdollisimman pian vuodon alkamisen tai vakavan loukkaantumisen jälkeen. Riittävän plasman FVIII:C-tason saavuttamiseen tarvittava hyytymistekijä VIII -annos lasketaan potilaan plasman FVIII:C-perustason perusteella. Kirurgisissa toimenpiteissä valmiste tulee antaa tunti ennen toimenpiteen alkua.

WILFACTIN-valmisteen aloitusannoksena voidaan tarvita 80 IU/kg erityisesti, jos potilaalla on tyypin 3 von Willebrandin tauti, jolloin riittävän tason ylläpitäminen saattaa vaatia suurempia annoksia kuin muissa von Willebrandin tautityypeissä.

Elektiivisessä kirurgiassa WILFACTIN-hoito tulee aloittaa 12–24 tuntia ennen toimenpidettä, ja se tulee toistaa tunti ennen toimenpidettä. Tässä tapauksessa tekijä VIII -valmistetta ei

tarvitse antaa yhdessä valmisteiden kanssa, koska endogeeninen FVIII:C-taso on tavallisesti saavuttanut kriittisen tason 0,4 IU/ml (40 %) ennen leikkausta. Tämä tulee kuitenkin varmistaa kunkin potilaan kohdalla.

- Seuraavat injektiot:

Hoitoa tulee tarvittaessa jatkaa sopivalla WILFACTIN-annoksella, 40–80 IU/kg päivässä, 1 tai 2 injektiona päivittäin, yhden tai useamman päivän ajan. Annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan kliinisestä tilasta, vuodon tyypistä ja vakavuudesta sekä VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksista.

- Pitkäkestoinen estolääkitys

WILFACTIN-valmistetta voidaan käyttää pitkäkestoisena estolääkityksenä potilaalle yksilöllisesti määritettyinä annoksina. WILFACTIN-annokset 40–60 IU/kg annettuna kahdesta kolmeen kertaa viikossa vähentävät verenvuotokertojen määrää.

- Kotihoito

Kotihoito voidaan aloittaa hoitavan lääkärin hyväksynnällä erityisesti tilanteissa, joissa verenvuoto on vähäistä tai kohtalaista, tai pitkäkestoisessa estolääkityksessä verenvuodon ehkäisyyn. Lääkärin on varmistettava, että potilaalle annetaan asianmukainen koulutus injektion antamiseen, ja hoito on arvioitava uudelleen säännöllisesti määrättyin välein.

Pediatriset potilaat

Kunkin käyttöaiheen mukainen annostus perustuu painoon. Annos ja hoidon kesto on sovitettava potilaan kliiniseen tilaan sekä plasman VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksiin.

- Hoidon aloitus:

- Alle 6-vuotiailla lapsilla aloitusannos voi perustua potilaan vaiheittaiseen saantoon (IR) tai, jos IR-tietoja ei ole saatavilla, voidaan tarvita aloitusannoksena 60–100 IU/kg tavoitteena nostaa potilaan VWF:RCo-taso arvoon 100 IU/dl.
- Yli 6-vuotiaille lapsille ja nuorille annostus on sama kuin aikuisille potilaille.

- Seuraavat injektiot:

Lapsilla ja nuorilla myöhemmät annokset on valittava kliinisen tilan ja vWF:RCo-tasojen mukaan ja sovitettava kliiniseen vasteeseen.

Elektiiviset leikkaukset:

- Alle 6-vuotiaiden lasten elektiivisessä leikkauksessa voidaan antaa uusinta-annos 30 minuuttia ennen toimenpidettä, kun ensimmäinen annos on annettu 12–24 tuntia ennen toimenpidettä.
- Yli 6-vuotiaille lapsille ja nuorille annostus on sama kuin aikuisille potilaille.

- Profylaksia:

Lapsilla ja nuorilla annos ja uudelleen antamisen tiheys on sovitettava yksilöllisesti potilaan vaiheittaisen toipumisen ja vWF:RCo-tasojen mukaan sekä sovitettava kliiniseen vasteeseen.

Antotapa

Liuita valmiste kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla.

WILFACTIN-valmiste annetaan laskimoon. Enimmäisantonoisuus on 4 ml/minuutti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vuotaville potilaille suositellaan ensisijaisena hoitona tekijä VIII -valmisteen antoa yhdessä sellaisen von Willebrand -tekijävalmisteen kanssa, jonka FVIII-pitoisuus on alhainen, erillisellä ruiskulla annettuna.

Yliherkkyys

Kuten muidenkin laskimoon annettavien plasmasta valmistettujen proteiini-valmisteiden kohdalla, yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilasta tulee seurata tarkasti koko injektion ajan. Potilaalle tulee kertoa yliherkkyysreaktioitten varhaisista merkeistä, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Anafylaktisen sokin ilmetessä tulee noudattaa normaalia hoitokäytäntöä.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden ehkäisemisessä käytettäviä vakiomenetelmiä ovat luovuttajien valitseminen, luovutetun veren ja plasman infektiivasta-aineiden tutkiminen ja tuotteen valmistaminen siten, että virukset inaktivoituvat tai ne poistetaan. Varotoimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antamiseen sisältyvää infektion mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytössä olevien varotoimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV). Näiden toimenpiteiden teho voi olla rajallinen vaipattomiin viruksiin, kuten hepatiitti A -virukseen (HAV) ja parvovirus B19:ään. Parvovirus B19 -infektiot saattavat olla vakavia raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivaje tai joiden punasolujen muodostus on lisääntynyt (esimerkiksi hemolyyttinen anemia).

Ihmisen plasmasta valmistettua von Willebrand -tekijää säännöllisesti saavien potilaiden rokottamista (hepatiitti A ja hepatiitti B) tulee harkita.

On erittäin suositeltavaa kirjata WILFACTIN-tuotteen nimi ja eränumero ylös aina, kun valmistetta annetaan potilaalle. Näin potilaan saaman tuotteen erät voidaan jäljittää.

Tromboembolia

WILFACTIN on von Willebrand -tekijää sisältävä valmiste, jonka FVIII-pitoisuus on pieni. Valmisteen käyttöön liittyy siitä huolimatta tromboembolisten tapahtumien esiintymisriski, erityisesti potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratoriokokein havaittuja riskitekijöitä. Tämän vuoksi riskiryhmän potilaita tulee seurata varhaisten tromboosin oireiden varalta. Laskimoveritulpan estohoito tulee aloittaa voimassa olevien suositusten mukaisesti.

Kun käytetään WILFACTIN-valmistetta, hoitavan lääkärin on huomioitava, että pitkäaikainen hoito voi merkittävästi nostaa FVIII:C-pitoisuutta. Sen vuoksi, jos potilas tarvitsee usein WILFACTIN-annoksia, erityisesti yhdessä FVIII:aa sisältävän valmisteen kanssa, plasman FVIII:C-pitoisuutta on seurattava, jotta voidaan välttää pitkäaikaiset liian suuret FVIII:C:n pitoisuudet plasmassa, koska ne voivat suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Immuno geenisuus

Von Willebrandin tautia, erityisesti tyyppiä 3, sairastavilla potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) von Willebrand -tekijälle. Jos odotettua plasman VWF:RCo-aktiivisuustasoa ei saavuteta tai jos verenvuoto ei tyrehdy ohjeen mukaisella annoksella, von Willebrand -tekijän inhibiittorien pitoisuus tulee määrittää asianmukaisilla testeillä. Jos potilaan inhibiittoritasot ovat korkeat, von Willebrand -tekijähoito ei ehkä tehoa. Tällöin tulee harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Apuaineen huomioiminen (natriumpitoisuus)

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon, jos annos on suurempi kuin 3300 IU (yli 1 mmol natriumia) (ks. kohta 2 määrä injektiopulloa kohti).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen von Willebrand -tekijävalmisteilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeet eivät ole riittäviä WILFACTIN-valmisteen hedelmällisyyttä, lisääntymistä, raskautta, alkion tai sikiön kehitystä tai lapsen syntymän aikaista ja syntymän jälkeistä kehitystä koskevan turvallisuuden arvioimiseksi.

WILFACTIN-valmisteen turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Tämän vuoksi WILFACTIN-valmistetta tulee antaa raskaana oleville ja imettäville von Willebrand -tekijän puutosta sairastaville naisille vain, jos siihen on selkeästi aihetta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä WILFACTIN-hoidon aikana.

Allergiset reaktiot ja anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien harvinaisissa tapauksissa sokki), tromboemboliset tapahtumat (pääasiassa potilailla, joilla on riskitekijöitä), VWF-inhibiittorien muodostuminen ja pistoskohdan reaktiot.

Luettelo haittavaikutuksista

Jäljempänä olevassa taulukossa on yleiskatsaus haittavaikutuksista, jotka on havaittu kuudessa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä ei-interventionaalisessa myyntiintulon jälkeisessä tutkimuksessa sekä muissa myyntiintulon jälkeisissä lähteissä. Tutkimusten aikana 226 potilasta altistui WILFACTIN-valmisteele yhteensä 16 640 päivän ajan.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokkajärjestelmän, suositeltavan termin (PT) ja esiintyvyyden mukaan.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Spontaanisti myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyydeksi on merkitty tuntematon.

MedDRAn elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset (suositeltu termi)	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Von Willebrand -tekijän inhibiatio*	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaktinen sokki*	Tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus	Melko harvinainen
	Parestesia, hypoestesia	Melko harvinainen
Verisuonisto	Kuumat aallot	Melko harvinainen
	Tromboemboliset tapahtumat*	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan reaktiot** (mukaan lukien infuusiokohdan reaktio, infuusiokohdan inflammaatio ja verisuonen pistokohdan inflammaatio)	Yleinen
	Painostava tunne	Melko harvinainen
	Vilunväristykset, palelu	Melko harvinainen
	Kuume*	Tuntematon

* Raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä/seurannassa, esiintyvyys tuntematon vakiintuneen käytännön mukaisesti.

** MedDRAn ylätasen ryhmäterminit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyyksireaktioita tai allergisia reaktioita (näihin saattaa kuulua angioedeemaa, infuusiokohdan polttelua ja pistelyä, vilunväristyksiä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, verenpaineen laskua, tajunnan menetystä / huonovointisuutta, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, puristavaa tunnetta rinnassa, kihelmöintiä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on joskus havaittu. Nämä reaktiot voivat joissakin tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokkiin).

Von Willebrandin tautia, erityisesti tyyppiä 3, sairastavilla potilailla saattaa erittäin harvoin kehittyä neutraalioivia vasta-aineita (inhibiittoreita) von Willebrand -tekijälle. Jos inhibiittoreita ilmenee, potilaan hoitovaste on alentunut. Vasta-aineiden esiintyminen saattaa liittyä kiinteästi anafylaktisiin reaktioihin. Tämän vuoksi inhibiittoritasot tulee arvioida potilailla, joilla ilmenee anafylaktisia reaktioita.

Näissä tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys verenvuotohäiriöihin erikoistuneeseen hoitopaikkaan.

WILFACTIN on von Willebrand -tekijää sisältävä valmiste, jonka FVIII-pitoisuus on alhainen. Valmisteen käyttöön liittyy siitä huolimatta tromboembolisten tapahtumien esiintymisriski erityisesti potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratoriotutkimusten perusteella havaittuja riskitekijöitä. Sen vuoksi riskipotilaita on tarkkailtava.

Valmisteen infektio- ja turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Pediatriinen populaatio

WILFACTIN-valmiste arvioitiin 56 alle 18-vuotiaalla potilaalla, joista 23 oli alle 6-vuotiaita, 21 potilasta oli 6–11-vuotiaita ja 12 potilasta yli 11-vuotiaita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysturvallisuuden 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 yliannostusoireita ei ole raportoitu. Tromboembolisia tapahtumia saattaa kuitenkin esiintyä suurissa yliannostuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

hemostaatit, veren hyytymistekijät, von Willebrand -tekijä
ATC-koodi: B02BD10

Vaikutusmekanismi

WILFACTIN toimii samalla tavalla kuin endogeeninen von Willebrand -tekijä.

Von Willebrand -tekijällä voidaan korjata verenvuodon hyytymiseen liittyviä häiriöitä potilailla, joilla on kyseisen tekijän puutostila (von Willebrandin tauti). Vaikutus tapahtuu kahdella tasolla:

- Von Willebrand -tekijä palauttaa verihutaleiden kiinnittymiskyvyn verisuonen vauriokohdan endoteeliin (se sitoutuu sekä verisuonen endoteeliin että verihutaleen kalvoon) ja mahdollistaa primaarin hemostaasin. Tämä näkyy vuotoajan lyhentymisenä. Tämä vaikutus ilmenee heti ja riippuu vaikuttavan aineen multimerisaatiotasosta.
- Von Willebrand -tekijä korjaa viiveellä tapahtumaan liittyvän tekijä VIII -vajauksen. Laskimoon annettuna Von Willebrand -tekijä sitoutuu endogeeniseen FVIII-tekijään (jota potilaalla syntyy normaalisti) ja vakauttamalla tämän tekijän estää sen nopean hajoamisen. Tämän vuoksi pelkän VWF-tekijän (VWF-tuote, jonka FVIII-taso on alhainen) antaminen palauttaa sekundaarisena vaikutuksena FVIII:C-tason normaaliksi ensimmäisen infuusion jälkeen. FVIII:C-tekijää sisältävän VWF-valmisteen anto palauttaa FVIII:C-tason normaaliksi välittömästi ensimmäisen infuusion jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

WILFACTIN-valmisteen farmakokineettinen tutkimus toteutettiin kahdeksalla tyypin 3 von Willebrandin tautia sairastavalla aikuispotilaalla. Tutkimus osoitti seuraavat tiedot VWF:RCo-pitoisuudesta:

- Keskimääräinen plasman pitoisuuspinta-ala ajasta nolla äärettömään ($AUC_{0-\infty}$) on 3444 IU·h/dl WILFACTIN-valmisteen 100 IU/kg kerta-annoksen jälkeen.
- Keskimääräinen annosvaste on 2,1 IU/dl/IU/kg injektiona.
- Puoliintumisaika on 8–14 tuntia, keskimääräinen puoliintumisaika on 12 tuntia.
- Keskimääräinen puhdistuma on 3,0 ml/h/kg.

Von Willebrand -tekijän huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti 30–60 minuutin kuluessa injektion jälkeen.

FVIII-tason normalisoituminen on progressiivista ja vaihtelevaa, ja normaalin tason saavuttaminen kestää yleensä 6–12 tuntia. Tämä vaikutus säilyy 2–3 päivän ajan.

FVIII-tason nousu tapahtuu progressiivisesti. Taso palautuu normaaliksi 6–12 tunnin kuluttua. FVIII-tason keskimääräinen nousu on 6 % (IU/dl) tunnissa. Täten myös potilailla, joiden FVIII:C-alkutaso on alle 5 % (IU/dl), FVIII:C-taso nousee noin 40 %:iin (IU/dl) kuuden tunnin kuluttua injektioista ja säilyy tällä tasolla 24 tunnin ajan.

Pediatriiset tiedot

Kattavia farmakokinetiikkatietoja (C_{max}, T_{max}, AUC, puhdistuma, puoliintumisaika ja keskimääräinen kehossa olon aika) WILFACTIN-injektion jälkeen ei ole määritetty pediatriisilla potilailla eli alle 18-vuotiailla.

Seitsemällä alle 6-vuotiaalla lapsella (kaksi lasta iältään 28 vrk–23 kk ja viisi lasta iältään 24 kk–6 v), joilla oli vaikea von Willebrandin taudin muoto (viidellä tyyppin 3, yhdellä tyyppin 1 ja yhdellä tyyppin 2), havaittiin 15 minuutin kuluttua infuusiosta määrällä 101,1 ± 5,0 IU/kg, vaihteittainen VWF:RCo:n saanto 1,75 ± 0,35 (IU/dl)/(IU/kg). Yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta (vaihteluväli 1,14–2,03). Vain neljälle näistä lapsista tehtiin sekä alkuvaiheen testaus että 6 kuukauden saannon kontrollitestausta 3–9 hoitopäivän altistuksen jälkeen. Todettu keskimääräinen saantosuhde oli 0,87 ± 0,12 (IU/dl)/(IU/kg) (vaihteluväli 0,7–1,0).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useista eläimillä tehdyistä prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella WILFACTIN-valmisteen ei ole osoitettu aiheuttavan muita toksisia vaikutuksia kuin niitä, jotka aiheutuvat laboratorioeläinten immuunogeenisuudesta ihmisen proteiineille. Toistuvan annoksen toksisuustestejä ei voida tehdä, koska eläimille kehittyy vasta-ainetta vieraaseen proteiiniin.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta eivät osoita, että WILFACTIN-valmisteella olisi mutageenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:
ihmisen albumiini
arginiinihydrokloridi
glysiini
natriumsitraatti ja
kalsiumkloridi.

Liuotin:
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

WILFACTIN-valmistetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta LFB-BIOMEDICAMENTS-yhtiön valmistamaa plasmasta valmistettua hyytymistekijää VIII, jonka kanssa yhteensopivuustutkimus on tehty. Tätä hyytymistekijää VIII -valmistetta ei kuitenkaan ole myymissä kaikissa maissa.

Vain hyväksytyjä polypropeeni-injektiovälineitä tulee käyttää, koska ihmisen von Willebrand -tekijän adsorptio joidenkin injektiovälineiden pintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-aine injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia) ja suojakorkki + 5 ml liuotinta injektio­p­ul­los­sa (tyypin I tai II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia tai klorobutyylimia) ja suojakorkki; sekä siirtolaite – 1 annoksen pakkauskoko.


Injektiokuiva-aine injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia) ja suojakorkki + 10 ml liuotinta injektio­p­ul­los­sa (tyypin I tai II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia) ja suojakorkki; sekä siirtolaite – 1 annoksen pakkauskoko.

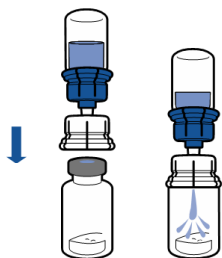
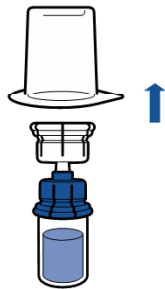
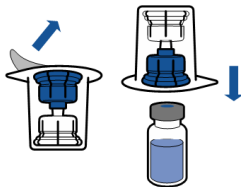
Injektiokuiva-aine injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia) ja suojakorkki + 20 ml liuotinta injektio­p­ul­los­sa (tyypin I tai II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia tai klorobutyylimia) ja suojakorkki; sekä siirtolaite – 1 annoksen pakkauskoko.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

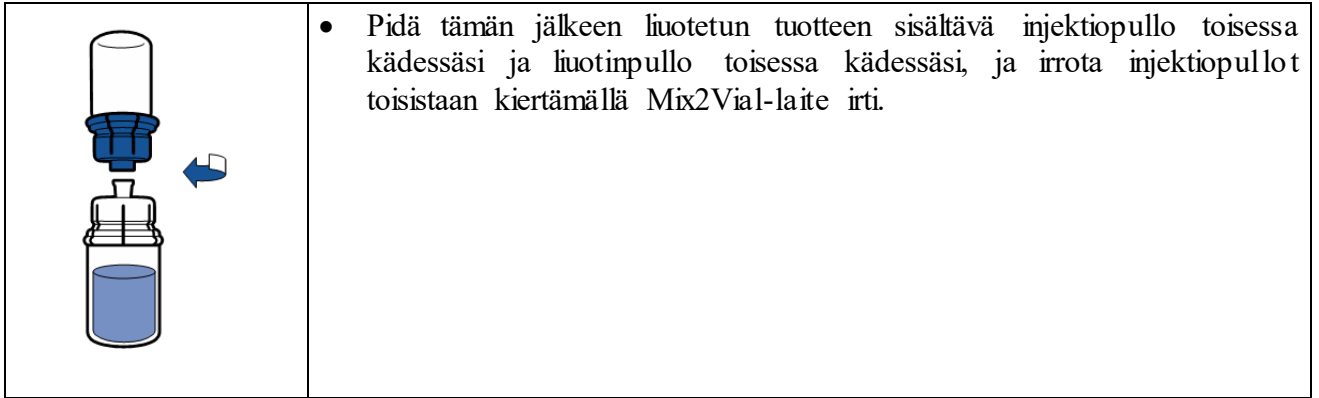
Käyttövalmiiksi saattaminen

Noudata aseptista toimintatapaa koskevia voimassa olevia ohjeita. Siirtolaite on tarkoitettu ainoastaan lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamiseen, kuten jäljempänä on kuvattu. Sitä ei ole tarkoitettu lääkevalmisteen antamiseen potilaalle.

	<ul style="list-style-type: none">• Ota injektio­p­ul­lot (kuiva-aine ja liuotin) huoneenlämpöön (alle 25 °C).
---	--

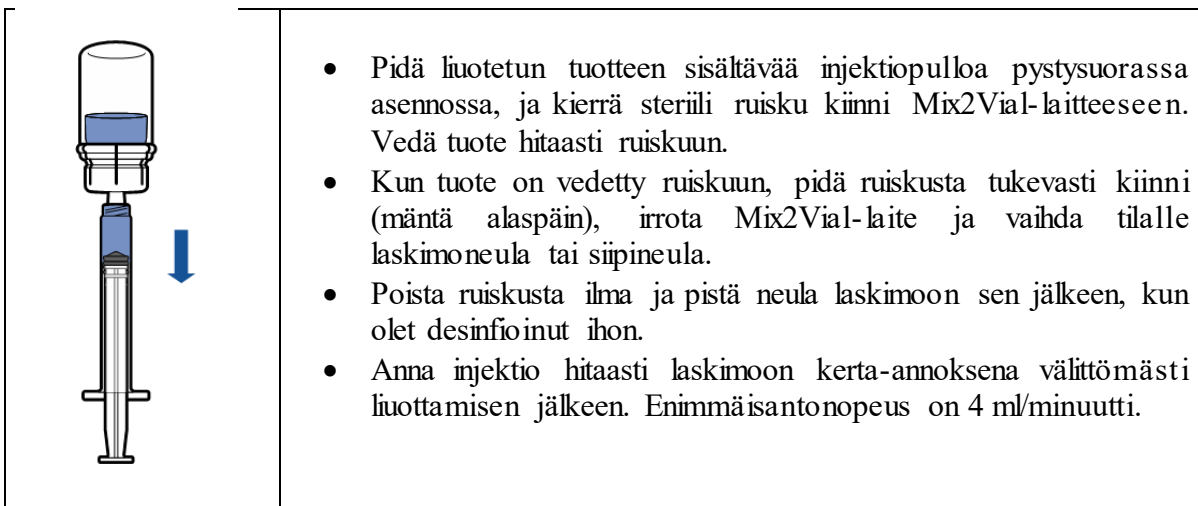


- Poista liuotinpullon (injektioneesteisiin käytettävä vesi) sekä kuiva-ainepullon suojakorkit.
- Desin fioi kummankin tulpan pinta.
- Poista Mix2Vial-laitteen suojakorkki. Kiinnitä **Mix2Vial-laitteen sininen pää** liuotinpullon tulppaan poistamatta laitetta pakkauksesta.
- Poista pakkaus ja heitä se pois. Varo koskemasta laitteen suojaamattomaan osaan.
- Käännä liuotinpullon ja laitteen yhdistelmä ympäri ja kiinnitä se kuiva-ainepulloon **laitteen läpinäkyvän pään avulla**. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-ainepulloon. Pyörittele laitetta varovasti käsissäsi, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.



Injektiokuiva-aine liukenee yleensä heti, ja sen pitäisi olla luennut alle **5 minuutissa**.

Lääkkeen antaminen



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttökuntoon saatettu valmiste pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20848

**9. MYYNTELUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2005/26.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WILFACTIN500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
WILFACTIN 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
WILFACTIN 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Läkemedlet innehåller cirka 100 IE human von Willebrand-faktor per ml efter beredning med 5 ml (500 IE), 10 ml (1 000 IE) eller 20 ml (2 000 IE) vatten för injektionsvätskor.

Innan albumin tillsätts är den specifika aktiviteten för WILFACTIN större än eller lika med 60 IE VWF:RCo/mg protein.

Aktiviteten hos VWF (IE) mäts enligt ristocetinkofaktoraktiviteten (VWF:RCo) jämfört med den internationella standarden för von Willebrand-faktorkoncentrat (WHO).

Kvantiteten human faktor VIII (FVIII) i WILFACTIN är ≤ 10 IE/100 IE VWF:RCo.

FVIII-aktiviteten (IE) fastställs med användning av kromogen analys enligt den europeiska farmakopén.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller natrium:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulver: Vitt eller ljusgul pulver eller sprött fast ämne.
Vätska: Klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

WILFACTIN är indicerat för prevention och behandling av blödningar eller operationsblödning hos patienter med von Willebrands sjukdom (VWD) när behandling med enbart desmopressin (DDAVP) ej är tillräcklig eller kontraindicerad.

WILFACTIN kan användas för alla åldersgrupper.

WILFACTIN bör inte användas vid behandlingen av hemofili A.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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

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

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

- **Behandlingsstart**

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

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

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

- Påföljande injektioner

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

- Långtidsprofylax

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

- Öppenvård

Behandling i hemmet kan initieras med behandlande läkares godkännande, särskilt vid fall av lätt till måttlig blödning eller under långtidsprofylax för att förebygga blödning. Läkaren ska säkerställa lämplig upplärning och att behandlingen ses över vid förbestämda intervaller.

Pediatrisk population

För varje indikation ska doseringen baseras på kroppsvikten. Dosen och behandlingens varaktighet ska anpassas till patientens kliniska status och plasmanivåerna av VWF:RCo och FVIII:C.

- Behandlingsstart:
 - För barn yngre än 6 år kan den inledande dosen bestämmas med vägledning av patientens ökande utbyte (IR), eller om IR-data inte finns tillgängliga, kan en inledande dos mellan 60 och 100 IE/kg krävas för att höja patientens nivåer av VWF:RCo till 100 IE/dl.
 - Doseringen till barn äldre än 6 år och ungdomar är densamma som för vuxna.
- Påföljande injektioner:

Påföljande doser till barn och ungdomar ska individanpassas till klinisk status och nivåer av VWF:RCo och justeras enligt det kliniska svaret.

Elektiv kirurgi:

- För elektiv kirurgi kan, efter en första dos administrerad 12 till 24 timmar före ingreppet, den upprepade dosen administreras 30 minuter före ingreppet för barn yngre än 6 år.
- Doseringen till barn äldre än 6 år och ungdomar är densamma som för vuxna.
- Profylax:

Dosen och återadministreringsfrekvensen för barn och ungdomar ska individanpassas till patientens ökande utbyte och nivåer av VWF:RCo och justeras enligt det kliniska svaret.

Administreringssätt

Lös upp produkten enligt beskrivning i avsnitt 6.6.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något innehållsämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Överkänslighet

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

Överförbara agens

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

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

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

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

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

Tromboembolism

WILFACTIN är en von Willebrand-faktorprodukt med lågt FVIII innehåll. Det finns trots allt en risk för förekomst av tromboemboliska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Därför måste riskpatienter övervakas avseende tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism bör sättas in i enlighet med gällande rekommendationer.

När WILFACTIN används ska den behandlande läkaren vara medveten om att fortsatt behandling kan orsaka en överdriven höjning av FVIII:C. För att undvika ihållande, alltför höga FVIII:C-plasmanivåer, vilka kan öka risken för tromboemboliska händelser, bör plasmanivåerna av FVIII:C övervakas hos patienter som kräver frekvent dosering av WILFACTIN särskilt i kombination med en faktor VIII-produkt.

Immuno genicitet

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

Information om hjälpämne (natriuminnehåll)

Detta läkemedel innehåller natrium.

Om mer än 3 300 IE injiceras (mer än 1 mmol natrium), bör detta beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost (se avsnitt 2 för mängd per injektionsflaska).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Säkerheten för WILFACTIN under graviditet och amning har inte undersökts i kliniska studier.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Under behandling med WILFACTIN kan följande biverkningar förekomma:

Allergiska och anafylaktiska reaktioner (inklusive chock i sällsynta fall), tromboemboliska händelser (huvudsakligen hos patienter med riskfaktorer), bildning av VWF-inhibitor och reaktioner vid administreringsstället).

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan ger en överblick av observerade biverkningar i sex kliniska studier och en icke-interventionsstudie efter produktens lansering, och från andra källor efter lansering.

Under studierna exponerades 226 patienter för WILFACTIN under totalt 16 640 exponeringsdagar.

Biverkningarna kategoriseras enligt MedDRAs organklassificering (SOC), Preferred Term Level (PT) och frekvens).

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

Spontan rapporterade biverkningar efter lansering kategoriseras som ingen känd frekvens.

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Biverkningar (Preferred Term)	Frekvens utifrån antal patienter
Blodet och lymfsystemet	Inhibition av von Willebrand-faktor*	Ingen känd frekvens
Immunsystemsjukdomar	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk chock*	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mindre vanliga
	Parestesi, hypoestesi	Mindre vanliga
Vaskulära sjukdomar	Värmevallningar	Mindre vanliga
	Tromboemboliska händelser*	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Pruritus	Mindre vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Reaktioner vid administreringsstället** (inklusive reaktion vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället och inflammation vid kärtpunktionsstället)	Vanliga
	Känsla av förstämndhet	Mindre vanliga
	Frossa, frusenhet	Mindre vanliga
	Pyrexia*	Ingen känd frekvens

* Rapporterat genom erfarenhet/övervakning efter lansering med frekvens ”ingen känd frekvens” enligt konventionen ovan.

** MedDRA High Level Group Term

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Patienter med von Willebrands sjukdom, i synnerhet typ 3-patienter, kan i mycket sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrand-faktorn. Om

sådana inhibitorer uppstår kommer tillståndet att manifesteras som ett otillräckligt kliniskt svar. Sådana antikroppar kan förekomma i nära samband med anafylaktiska reaktioner. Därför bör patienter som får anafylaktiska reaktioner utvärderas avseende förekomst av en inhibitor.

I alla sådana fall rekommenderas att en specialiserad hemofiliklinik kontaktas.

WILFACTIN är en von Willebrand-faktorprodukt med lågt FVIII-innehåll. Det finns trots allt en risk för uppkomst av tromboemboliska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Riskpatienter måste därför övervakas.

För säkerhetsinformation avseende överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

WILFACTIN bedömdes hos 56 patienter under 18 år varav 23 var yngre än 6 år, 21 var mellan 6 och 11 år och 12 var äldre än 11 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering med von Willebrand-faktor har rapporterats. Tromboembolier kan uppkomma i fall av stora överdoser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Hemostatika: von koagulationsfaktorer, human Willebrand-faktor

ATC-kod: B02BD10

Verkningsmekanism

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

Administrering av von Willebrand-faktor möjliggör korrigerande på två nivåer av de onormala hemostasfunktionerna hos patienter med brist på von Willebrand-faktor (von Willebrands sjukdom).

- von Willebrand-faktorn återställer trombocyternas adhesion vid det vaskulära subendotelet vid platsen för kärlskadan (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocytmembranet) vilket ger primär hemostas, visat genom förkortad blödningstid. Denna effekt inträffar omedelbart och man vet att den till stora delar beror på den aktiva substansens nivå av multimerer.
- von Willebrand-faktor ger en fördröjd korrigerande av den associerade bristen på faktor VIII. Vid intravenös administrering binds von Willebrand-faktorn till endogen faktor VIII (vilken produceras normalt av patienten) och snabb nedbrytning av faktorn undviks genom att den stabiliseras. På grund av detta återställer administreringen av ren von Willebrand-faktor (VWF-produkt med en låg FVIII-nivå) FVIII:C-nivån till den normala som en sekundär effekt efter den första infusionen. Administrering av en VWF-produkt som innehåller FVIII:C återställer FVIII:C-nivån till den normala omedelbart efter den första infusionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

- Genomsnittlig AUC_{0-∞} är 3 444 IE*timme/dl efter engångsdos på 100 IE/kg WILFACTIN.
- Genomsnittlig recovery är 2,1 [IE/dl]/[IE/kg] av den injicerade produkten.
- Halveringstiden är mellan 8 och 14 timmar med ett genomsnittligt värde på 12 timmar.
- Genomsnittlig clearance är 3,0 ml/timme/kg.

Maximal nivå av von Willebrand-faktor i plasma uppnås vanligtvis inom 30 minuter till 1 timme efter injektion.

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

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

Pediatrika data

Fullständig farmakokinetisk profil (C_{max}, T_{max}, AUC, clearance, halveringstid och genomsnittlig uppehållstid) efter injektion av WILFACTIN karakteriseras inte i den pediatrika populationen < 18 år.

Hos 7 barn yngre än 6 år (2 i åldern 28 dagar till 23 månader och 5 i åldern 24 månader till 6 år) med svår von Willebrands sjukdom (5 med typ 3, 1 med typ 1 och 1 med typ 2) observerades ett genomsnittligt ökande utbyte för VWF:RCo på $1,75 \pm 0,35$ (IE/dl)/(IE/kg) efter en genomsnittlig infusion på $101,1 \pm 5,0$ IE/kg 15 minuter efter infusion, med en stor variation mellan individer (intervall från 1,14 till 2,03). Endast fyra av dessa barn hade både utvärderingsbara inledande kontrollutbytestester och kontrollutbytestester 6 månader efter exponering under 3 till 9 behandlingsdagar. Den observerade genomsnittliga utbyteskvoten var $0,87 \pm 0,12$ (IE/dl)/(IE/kg) (intervall från 0,7 till 1,0).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

humant albumin
argininhydroklorid
glycin
natriumcitrat
kalciumklorid

Spädningsvätska:

vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

WILFACTIN får inte blandas med andra läkemedel i samma spruta förutom "plasmatvunnet koagulations-faktor-VIII producerat av LFB-BIOMEDICAMENTS", med vilket en kompatibilitetsstudie har utförts. Denna FVIII-koagulationsfaktor finns dock inte på marknaden i alla länder.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

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

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (brombutyl) och ett skyddande lock + 5 ml spädningsvätska i en injektionsflaska (typ I- eller typ II-glas) med en propp (brombutyl eller klorbutyl) och ett skyddande lock med ett överföringssystem – Förpackningsstorlek om 1.

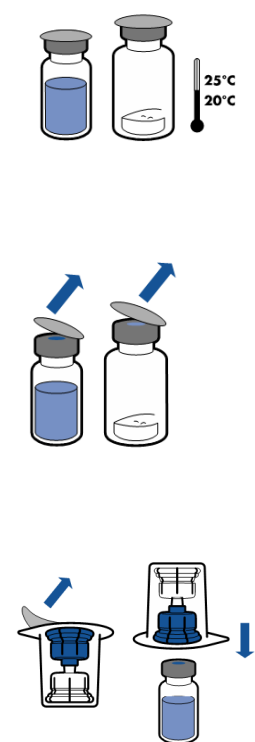
Pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (brombutyl) och ett skyddande lock + 10 ml spädningsvätska i en injektionsflaska (typ I- eller typ II-glas) med en propp (brombutyl) och ett skyddande lock med ett överföringssystem – Förpackningsstorlek om 1.

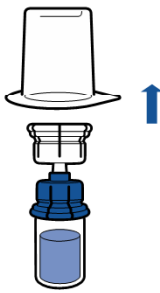
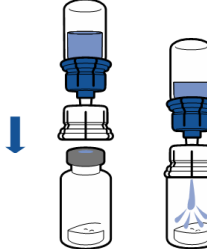
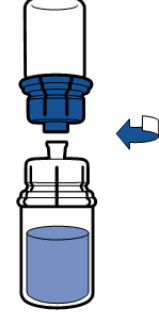
Pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (brombutyl) och ett skyddande lock + 20 ml spädningsvätska i en injektionsflaska (typ I- eller typ II-glas) med en propp (brombutyl eller klorbutyl) och ett skyddande lock med ett överföringssystem – Förpackningsstorlek om 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

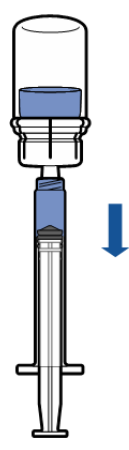
De gällande riktlinjerna för aseptiska procedurer måste följas. Överföringsanordningen (Mix2Vial) används endast för att bereda läkemedlet enligt nedanstående beskrivning. Den är inte avsedd för att administrera läkemedlet till patienten.

	<ul style="list-style-type: none">• Låt inte de två injektionsflaskorna (pulver och vätska) nå en temperatur över 25 °C.• Avlägsna skyddslocket från injektionsflaskan med vätska (vatten för injektionsvätskor) och från injektionsflaskan med pulver.• Desinficera ytan på varje propp.• Avlägsna locket från Mix2Vial-anordningen. Utan att avlägsna anordningen från förpackningen, anslut dess blå ände till proppen på injektionsflaskan med vätska.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Avlägsna och kasta förpackningen. Se till att inte vidröra den just exponerade delen av överföringsanordningen.
	<ul style="list-style-type: none"> • Vänd upp och ner på vätskeflaskan ihop med överföringsanordningen och anslut den genomskinliga delen till pulverflaskan. Vätskan kommer automatiskt att överföras till pulverflaskan. Håll i de hopmonterade flaskorna och rotera dem försiktigt för att helt lösa upp produkten.
	<ul style="list-style-type: none"> • Håll nu delen med den beredda produkten i en hand och vätskeflaskan i den andra och skruva av Mix2Vial-enheten för att separera injektionsflaskorna.

Vanligtvis löses pulvret upp omedelbart och det bör vara upplöst inom mindre än **5 minuter**.

Administrering

	<ul style="list-style-type: none"> • Håll injektionsflaskan med den beredda produkten lodrätt medan du skruvar på en steril spruta på Mix2Vial-anordningen. Dra sedan upp produkten långsamt i sprutan. • När produkten överförs till sprutan ska du hålla i sprutan ordentligt (med kolven riktad nedåt), skruva av Mix2Vial-anordningen och byt ut den mot en intravenös nål eller "butterfly"-nål. • Tryck ut luften från sprutan och stick in nålen i en ven efter desinficering av huden. • Omedelbart efter beredning, injicera lösningen långsamt (vid en maximal hastighet på 4 ml/minut) intravenöst, som en engångsdos.
---	---

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Den färdigberedda produkten ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar eller svagt opalskimrande, färglös eller svagt gulaktig. Använd inte lösning som är grumlig eller har utfällningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20848

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT
GODKÄNNANDE**

19 december 2005/26 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2024