

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wilate, 450 IU FVIII / 400 IU VWF, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Wilate, 900 IU FVIII / 800 IU VWF, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Wilate-pakkauksessa on injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten. Yksi injektiopullollinen sisältää valmisteiden nimen mukaan 450/900 IU ihmisen hyytymistekijää VIII (FVIII) ja 400/800 IU ihmisen von Willebrand -tekijää (VWF).

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

Wilate-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin ≥ 53 IU VWF:Rco yhtä milligrammaa valkuaisainetta kohti.

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

Valmis injektioliuos, joka on valmistettu käyttäen 5 tai 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1% polysorbaatti 80:tä, sisältää noin 90 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII.

Hyytymistekijän VIII teho (IU) selvitetään tekemällä Euroopan farmakopean mukainen kromogeeninen määrittäminen. Wilate-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin ≥ 60 IU FVIII:C yhtä milligrammaa valkuaisainetta kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

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 FVIII-puutosta) sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava 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

FVIII:C- ja VWF:RCo-arvojen suhde on suunnilleen 1:1. Yksi IU FVIII:C:tä ja VWF:RCo:ta 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 FVIII:C- ja VWF:RCo-arvoa noin 30–100 %.

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

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 ($\geq 60\%$) ja FVIII:C-arvon ≥ 40 IU/dl ($\geq 40\%$).

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 FVIII:C- ja VWF:RCo-arvosta.

Jos potilas saa hyytymistekijää VIII sisältäviä VWF-valmisteita, plasman FVIII:C-arvoja 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 VWD-potilaille pitkäaikaiseen verenvuodon ehkäisyyn 20–40 IU painokiloa kohti 2–3 kertaa viikossa. Joissain tapauksissa, kuten gastrointestinaalisessa verenvuodossa, saatetaan tarvita suurempia annoksia.

A-hemofilia

Tarvittava korvaushoitoannos ja hoidon kesto riippuvat siitä, kuinka vaikea FVIII-puutos on, verenvuodon sijainnista ja vaikeudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

FVIII-annos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) Maailman terveysjärjestön voimassa olevan FVIII-valmisteita koskevan standardin mukaisesti. Plasman FVIII-aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (IU, plasman FVIII-pitoisuuden kansainvälisen standardin mukaisesti).

Yksi IU FVIII-aktiivisuutta vastaa FVIII-pitoisuutta millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittava FVIII-annos lasketaan sen kokeellisen havainnon perusteella, että 1 IU FVIII:C:tä painokiloa kohti lisää pitoisuutta plasmassa 1,5–2 prosentilla normaalista aktiivisuudesta. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Tarvittava IU-arvo} = \text{paino (kg)} \times \text{haluttu FVIII-pitoisuuden lisäys (\%)} \text{ (IU/dl)} \times 0,5 \text{ IU/kg}$$

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.

Annostus verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä

Verenvuodon vaikeusaste / kirurginen toimenpide	Tarvittava FVIII-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 toimintarajoitte ovat hävinneet.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Toista infuusio 8–24 tunnin välein, kunnes vaaraa ei enää ole.
Kirurgiset toimenpiteet		
<i>Pienet kirurgiset toimenpiteet</i> , kuten hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään yhtenä päivänä, kunnes potilas paranee.
<i>Suuret kirurgiset toimenpiteet</i>	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 FVIII-aktiivisuus säilyy 30–60 prosentin tasolla (IU/dl).

Ehkäisevä hoito:

Wilate-valmistetta annetaan vaikeaa A-hemofiliaa sairastaville pitkäaikaiseen verenvuodon ehkäisyyn 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.

FVIII:C-arvoa on syytä seurata hoidon aikana, jotta saataisiin selville, kuinka usein ja kuinka suuria annoksia tarvitaan. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoitoa täytyy seurata tarkasti analysoimalla hyytymistä (FVIII:C). Potilaat saattavat reagoida eri lailla hyytymistekijä VIII:n antamiseen, ja myös toipuminen *in vivo* ja lääkkeen puoliintumisaika saattavat vaihdella.

Hyytymistekijää VIII neutraloivien vasta-aineiden kehitystä on seurattava. Ellei plasman FVIII-aktiivisuus lisäänty odotetusti tai ellei verenvuotoa saada sopivalla lääkannoksella hallintaan, on selvitettävä, onko potilaalla FVIII:n vasta-aineita. Jos vasta-aineita on paljon, FVIII-hoito ei välttämättä tehoa vaan on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Hoidosta vastaavalla lääkäriellä täytyy olla kokemusta hyytymishäiriöiden hoidosta. Ks. myös kohta 4.4.

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

Antotapa

Valmiste tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä kuiva-aineeseen pakkauksessa mukana oleva liuotin ja injisoidaan sitten laskimoon. Ks. kohta 6.6.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia laskimoon annosteltavia plasmaperäisiä proteiiniainemiksi käytettäessä allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilaan tilaa on seurattava tarkasti ja oireita tarkkailtava huolellisesti koko infuusiojakson ajan.

Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktion ensimmäisiä merkkejä ovat nokkospaukamat, yleistynyt nokkosihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia. Jos allergisia oireita ilmenee, täytyy heti lopettaa valmisteen käyttö ja ottaa yhteys hoitavaan lääkäriin.

Jos potilaalle kehittyy sokki, sitä on hoidettava nykyohjeiden mukaan.

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 HIV, HBV ja HCV sekä vaipattomaan HAV-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. hemolyttinen anemia).

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

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

Von Willebrandin tauti

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 kliinisiä tai laboratoriokokein todettuja riskitekijöitä. Siksi riskipotilaita on seurattava verisuonitukoksen ensi oireiden varalta. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nykysuositusten mukaisesti.

Eryisesti 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 lääkeannoksella hallintaan, on selvittävä, 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

Tiedetään että A-hemofiliaa sairastaville voi hoidon komplikaationa kehittyä hyytymistekijää VIII neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineet ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka kohdistuvat tekijän VIII hyytymistä edistävää vaikutusta vastaan. Vasta-aineiden määrä voidaan selvittää käyttäen mukautettua analyysiä, jolla saadaan selville, montako mukautettua Bethesda-yksikköä (BU) vasta-ainetta on millilitrassa plasmaa. Vasta-aineiden muodostumisriski riippuu aiemmasta altistuksesta hemofilian hoitoon käytettäville FVIII-valmisteille. Riski on suurimmillaan 20 ensimmäisen hoitopäivän aikana. Vasta-aineita kehittyy harvemmin enää sadan hoitopäivän jälkeen. Kun potilasta hoidetaan hyytymistekijällä VIII, hänen tilaansa täytyy seurata tarkoin neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen varalta käyttäen sopivaa kliinistä havainnointia ja laboratoriotestejä (ks. myös kohta 4.8).

Joissain tapauksissa on havaittu neutraloivien vasta-aineiden uusiutumista (matala titteri) vaihdettaessa FVIII-valmisteesta toiseen potilailla, joilla on aiemmin ollut yli 100 päivän

altistus ja joille on aiemminkin kehittynyt neutraloivia vasta-aineita. Tämän vuoksi suositellaan, että neutraloivien vasta-aineiden esiintymistä seurataan potilailla tarkasti minkä tahansa valmisteen vaihdon yhteydessä.

Wilate 450 IU FVIII / 400 IU VWF sisältää natriumia 2.55 mmol (58.7mg) per annos ja Wilate 900 IU FVIII / 800 IU VWF 5.1 mmol (117.3 mg) per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Hyytymistekijällä VIII tai von Willebrand -tekijällä 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, valmisteen 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

Valmisteella ei ole todettu olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet		anafylaktinen sokki
Yleisoireet ja		kuume	

antopaikassa todettavat haitat			
Tutkimukset		FVIII-vasta-aineet	VWF-vasta-aineet

melko harvinainen ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinainen ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan luettuna yksittäiset raportit

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. Vasta-aineet saattavat edistää anafylaktisen reaktion syntyä ja esiintyä sen kanssa samaan aikaan. Jos siis potilaalle tulee anafylaktinen reaktio, on selvítettävä, onko hänellä neutraloivia vasta-aineita.

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

Wilate-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeen saadun kokemuksen myötä ei ole tähän mennessä raportoitu yhtään tapausta von Willebrand – tekijää neutraloivista vasta-aineista.

Verisuonitukos on vaarana erityisesti, jos potilaalla tiedetään olevan kliinisiä tai laboratoriotutkimuksella todettuja riskitekijöitä. Siksi riskipotilaita on seurattava verisuonitukoksen ensi oireiden varalta. 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

A-hemofiliaa sairastaville voi kehittyä hyytymistekijää VIII neutraloivia vasta-aineita. Jos niitä esiintyy, sen huomaa siitä, että kliininen vaste on riittämätön. Näissä tapauksissa on syytä ottaa yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen keskukseseen.

Wilate-valmisteen käytöstä aiemmin hoitamattomilla potilailla on rajallisesti kokemusta. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 24 aiemmin hoitamattomaa potilasta oli altistettu Wilate-valmisteelle vähintään 50 päivää, vain kolmella pystyttiin määrittämään pysyvä ja kliinisesti havaittava yli 5 BU/ml pitoisuus neutraloivia vasta-aineita. Kolmelle potilaalle kehittyi tilapäisiä matalan titterin neutraloivia vasta-aineita ilman mitään kliinisiä havaintoja ja kahdella potilaalla esiintyi matalan titterin neutraloivia vasta-aineita kertaluontoisesti.

Katso myös kohta 4.2. Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista ei ole havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla.

Kohdassa 4.4 kerrotaan valmisteen turvallisuudesta sen mukana siirtyvien taudinaiheuttajien suhteen.

4.9 Yliannostus

Ihmisen hyytymistekijän VIII tai von Willebrand -tekijän 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 yhdistelmä

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 hyytymishäiriöitä kahdella lailla:

- Von Willebrand -tekijä saa verihiutaleet taas tarttumaan endoteelin alle suonon vauriokohdassa (koska se sitoutuu sekä endoteelin alle että verihiutaleen solukalvoon) ja saa näin aikaan primaarisen hemostaasin, mikä näkyy vuotoajan lyhenemisenä. Se saa tämän aikaan välittömästi, ja vaikutuksen tiedetään riippuvan suuressa määrin proteiinin polymerisaatiosta.
- Von Willebrand -tekijä korjaa hitaasti sairauteen liittyvän hyytymistekijä VIII:n puutoksen. Laskimoon annosteltu 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 FVIII-pitoisuus on pieni) antaminen aiheuttaa toissijaisesti myös FVIII:C-arvon normalisoitumisen ensimmäisen infuusion jälkeen. Kun potilaalle annetaan FVIII-pitoista VWF-valmistetta, FVIII:C-arvo palautuu normaaliksi heti ensimmäisen infuusion jälkeen.

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

A-hemofilia

FVIII- ja VWF-kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (FVIII ja VWF), joiden fysiologiset tehtävät ovat erilaiset. Kun kompleksia infusoidaan hemofiliapotilaaseen, hyytymistekijä VIII sitoutuu verenkierrassa von Willebrand -tekijään. Aktivoitunut FVIII (FVIIIa) toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n (FIXa) kofaktorina ja nopeuttaa tekijän X aktivoitumista (FXa:ksi). FXa 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 FVIII-pitoisuutta ja korjaa näin tilapäisesti hyytymistekijän puutteen ja verenvuototaipumuksen.

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 tyyppisiä.

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 injisoinnin jälkeen noin kaksi tai kolme neljäsosaa hyytymistekijästä VIII jää verenkiertoon. Saavutetun plasman FVIII:C-pitoisuuden tulisi olla 80–120 % ennakoidusta.

FVIII:C 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 käsittävässä 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 hyytymistekijä VIII ja von Willebrand -tekijä ovat ihmisen plasman normaaleja aineosia ja vaikuttavat samalla lailla kuin vastaavat endogeeniset tekijät.

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: natriumkloridi, glysiini, sakkaroosi, natriumsitraatti ja kalsiumkloridi

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Wilate-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä antaa samasta infuusiolaitteesta samaan aikaan muun laskimoon annettavan valmisteen kanssa.

Valmistetta saa antaa vain pakkauksessa mukana olevilla injektio- ja infuusiolaitteilla, koska FVIII tai VWF voi tarttua joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintaan, ja hoito voi silloin epäonnistua.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiin liuoksen säilyvyys on 12 tuntia huoneenlämmössä (maks. +25°C). Käyttövalmis liuos tulee kuitenkin käyttää välittömästi, jotta estetään mikrobien joutuminen liuokseen.

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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauskoot:

Wilate, 450 IU FVIII ja 400 IU VWF

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 (klooributylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla

1 tarvikepakkaus, jossa on lääkintälaitteet (1 kertakäyttöruisku, 1 siirtolaite [1 kaksipäinen neula ja 1 suodatinneula], 1 infuusiolaite)

2 alkoholipyyhettä

Wilate, 900 IU FVIII ja 800 IU VWF

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 (klooributylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla.

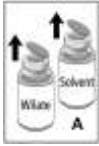
1 tarvikepakkaus, jossa on lääkintälaitteet (1 kertakäyttöruisku, 1 siirtolaite [1 kaksipäinen neula ja 1 suodatinneula], 1 infuusiolaite)

2 alkoholipyyhettä

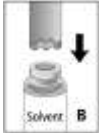
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

1. Lämmitä liuotin (Solvent) ja kuiva-aine suljetuissa injektiopulloissa (Wilate) huoneenlämpöön. Jos käytät lämmitykseen vesihaudetta, varo etteivät injektiopullojen (lateksittomat) kumitulpat ja korkit joudu kosketuksiin veden kanssa. Vesihaude ei saa olla +37 astetta kuumempi.

2. Irrota kuiva-aine- ja liuotinpullosta korkki (kuva A), ja desinfioi kummankin pullon kumitulppa alkoholipyyhkeellä.



3. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle. Kiinnitä kaksipäisen neulan aaltoileva pää liuotinpulloon (”aallot vettä kohti”) ja paina se niin syväälle kuin se menee (kuva B).



4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle. Irrota kaksipäisen neulan suojus varoen koskemasta neulan paljaaseen päähän. Pidä liuotinpulloa (johon kaksipäinen neula on kiinnitetty) ylösalaisin, pistä neula nopeasti kuiva-ainepullon kumitulpan läpi, ja työnnä se niin pitkälle kuin se menee (kuva C). Tiivistepullon sisällä oleva tyhjiö imaisee liuottimen pulloon.



5. Irrota liuotinpullo ja kaksipäinen neula kuiva-ainepullosta (kuva D). Wilate liukenee nopeasti, joten pyöritä liuotinpulloa hitaasti.



Liuos on kirkasta tai hiukan sameaa. Jos se on läpinäkymätöntä tai siinä on kokkareita, sitä ei saa käyttää.

Injisointi:

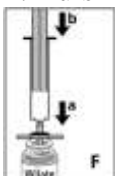
1. Irrota suodattimen suojus, ja työnnä neula kuiva-ainepullon kumitulpan läpi (kuva E).



2. Vedä mäntää niin että ruiskuun menee ilmaa.

3. Irrota suodattimen korkki, ja kiinnitä ruisku suodattimeen (kuva Fa).

4. Ruiskuta ilma injektiopulloon (kuva Fb).



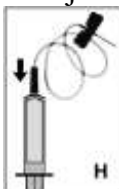
5. Käännä injektiopullo ja siihen kiinnitetty ruisku ylösalaisin, ja vedä liuos ruiskuun (kuva G).



6. Irrota ruisku suodattimesta.

7. Pyyhi aiottu injektiokohta alkoholipyyhkeellä.

8. Kiinnitä perhosneula ruiskuun (kuva H), ja ruiskuta valmiste heti laskimoon. Injektionopeus: 2–3 ml minuutissa.



9. Jos potilaalle annetaan useampi pullollinen valmistetta, voidaan käyttää samaa perhosneulaa. Myös samaa ruiskua voi käyttää usean injektiopullollisen annosteluun. Kun vedät liuosta ruiskuun, käytä aina uutta suodatinta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTELUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Tukholma
Ruotsi

8 MYYNTELUVAN NUMERO

22510

9 MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2007

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2010