

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

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

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

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

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

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

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

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 FVIII-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, 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 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

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.

Hoito tarvittaessa:

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:

Tarvittava IU-arvo = paino (kg) x haluttu FVIII-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.

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 toimintarajoite 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 lääkkeen puoliintumisaika ja toipuminen saattavat vaihdella.

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.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia laskimoon annosteltavia plasmaperäisiä proteiiniainemaita 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 nokkospaukamet, 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, häntä hoidetaan hyväksytyjen sokin vakiohoito-ohjeiden 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 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 erytrocytopoiesi on lisääntynyt (potilaalla on esim. hemolyyttinen anemia).

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

Tarvittavia rokotuksia (A- ja B-hepatiittia vastaan) on syytä harkita, jos potilas saa säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja VWF FVIII-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 klinisiä tai laboratoriotodettuja riskitekijöitä. Siksi riskipotilaita on seurattava verisuonitukoksen ensi oireiden varalta. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nykysuositusten mukaisesti.

Erytyisesti tyyppin 3 von Willebrandin tautia sairastaville saattaa kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita. Ellei plasman VWF:RC₀-aktiivisuus lisääntynyt odotetusti tai ellei verenvuotoa saada sopivalla lääkännöksellä 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

Yliherkkyys

Allergiattyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Wilate-valmistetta annettaessa. Valmiste sisältää tekijä FVIII:n lisäksi jäämiä muista ihmisen proteiineista. Potilaita on neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö heti ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee. Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktion ensimmäisiä merkkejä ovat nokkospaukamet, yleistynyt nokkosihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia.

Sokkitapauksissa noudatetaan tavanomaista sokin hoitokäytäntöä.

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 hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 100 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittorien uudelleen muodostumista (alhainen titteri) on havaittu vaihdettaessa yhdestä tekijä VIII -valmisteesta toiseen. Tätä on havaittu aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla on ollut yli 100 altistuspäivää ja joille on aiemmin muodostunut inhibiittoreita. Siksi on suositeltavaa seurata kaikkia potilaita huolellisesti inhibiittorien esiintymisen varalta valmisteen vaihdon jälkeen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaalle muodostuu ohimenevästi alhaisen titterin inhibiittoreita tai jos inhibiittorien titteri pysyy johdonmukaisesti alhaisena verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. 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 terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Wilate 500 IU VWF / 500 IU FVIII sisältää natriumia 2,55 mmol (58,7mg) per injektiopullo ja Wilate 1000 IU VWF / 1000 IU FVIII 5,1 mmol (117,3 mg) per injektiopullo. 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 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, 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

Wilate-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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.

Von Willebrandin tauti

Erityisesti tyyppin 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.

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 laboratoriotodettuja riskitekijöitä. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nyky-suositusten 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. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiakeskukseen. Kohdassa 4.4 kerrotaan valmisteen turvallisuudesta sen mukana siirtyvien taudinaiheuttajien suhteen.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Seuraava taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja nimitys).

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).

MedDRA:n vakio elinluokitus	Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet	Melko harvinainen
	anafylaktinen sokki	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	Harvinainen
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	Melko harvinainen (PTP)* Hyvin yleinen (PUP)*
	VWF: n inhibitio	Hyvin harvinainen

*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

Katso valikoitujen haittavaikutusten kuvaus kohdasta 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 yliannostuksen aiheuttamia oireita ei ole raportoitu. Runsas 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 hyytymishäiriöitä kahdella lailla:

- Von Willebrand -tekijä saa verihiutaleet taas tarttumaan endoteelin alle suonen 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 valkuaisaine, 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 verenkierrossa 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-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 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 nesteaiioihin 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 lisäksi hyödyllistä tietoa olemassa olevaan 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

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole, Wilate-valmistetta 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 FVIII tai VWF voi tarttua joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintaan, ja hoito voi silloin epäonnistua.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä kuiva-aine ja liutin 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 (klooributylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla

1 tarvikepakkaus, jossa on lääkintälaitteet (1 kertakäyttöruisku, 1 siirtolaite [Mix2Vial™], 1 infuusiolaite)

2 alkoholipyyhettä

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 (klooributylikumi)tulpalla ja repäisykorkilla.

1 tarvikepakkaus, jossa on lääkintälaitteet (1 kertakäyttöruisku, 1 siirtolaite [Mix2VialTM], 1 infuusiolaite)

2 alkoholipyyhettä

Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!
- Älä käytä Wilatea etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Koko alla kuvatun työvaiheen aikana tulee säilyttää steriiliys!
- Ruiskussa olevan liuksen tulee olla kirkasta tai hieman helmiäiseen vivahtavaa. Älä käytä liuksia, jotka ovat sameita tai joissa on hiukkasia.
- Valmis liuos on käytettävä välittömästi mikrobikontaminaation välttämiseksi.
- Käytä ainoastaan mukana olevaa injektointisettiä. Muiden injektio/infuusiolaitteiden käyttö saattaa lisätä riskejä ja aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

Ohjeet liuksen valmistamiseksi:

1. Älä käytä valmistetta heti jääkaapista ottamisen jälkeen. Anna liuottimen ja kuiva-aineen lämmetä suljetuissa injektiopulloissa huoneenlämpöiseksi.
2. Irrota repäisykorkit molemmista injektiopulloista ja puhdista kummankin pullon kumitulppa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Mix2VialTM-systeemi on esitetty kuvassa 1. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Ota Mix2VialTM ja käännä se ylösalaisin. Aseta sen sininen osa liuotinpulloa vasten ja paina tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuvat 2+3).



4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon Mix2VialTM on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta läpinäkyvä osa kuiva-ainepulloon (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 4). Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.



5. Pidä molemmat injektiopullot edelleen kiinni toisissaan ja pyöritä kuiva-ainepulloon varovasti, kunnes valmiste on liennut. Liukeneminen tapahtuu huoneenlämmössä alle 10 minuutissa. Valmisteeseen voi muodostua hieman vaahtoa. Kierrä Mix2VialTM irti (kuva 5), jolloin vaahto häviää.

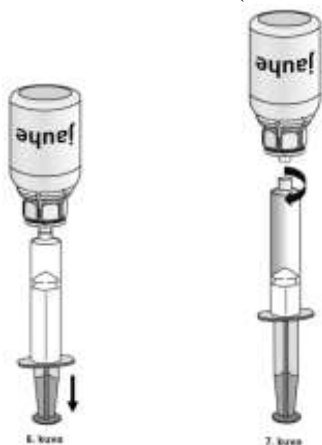
Hävitä tyhjä liuotinainepullo ja siinä oleva Mix2VialTM sininen osa.



Injisointiohjeet:

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

1. Kiinnitä ruisku Mix2VialinTM läpinäkyvään osaan. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun (kuva 6).
Ruiskussa olevan liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman helmiäiseen vivahtavaa. Kun liuos on siirretty, pidä ruiskun männästä tukevasti kiinni (ruisku edelleen ylösalaisin) ja irrota ruisku Mix2VialistaTM (kuva 7). Hävitä Mix2VialTM sekä tyhjä injektiopullo.



2. Pyyhi aiottu injektio kohta pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Kiinnitä mukana oleva neula 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 fibriinihiyytymien 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. Mix2VialTM on tarkoitettu kertakäyttöön.

Käyttämätön valmiste 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: 30.01.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2017