

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Wilate-valmisteen spesifinen aktiivisuus on  $\geq 67$  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 ml tai 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä, sisältää noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijää VIII.

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

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Von Willebrandin tauti

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

## A-hemofilia

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

#### Von Willebrandin tauti

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

#### Ehkäisevä hoito:

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

## A-hemofilia

#### Hoidon seuranta

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

### Annostus

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

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

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

### *Hoito tarvittaessa:*

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

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

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

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

<b>Verenvuodon vaikeusaste / kirurginen toimenpide</b>	<b>Tarvittava hyytymistekijä VIII:n pitoisuus (%) (IU/dl)</b>	<b>Annostiheys (h) / hoidon kesto (vrk)</b>
<b>Verenvuoto</b>		
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 infusio 12–24 tunnin välein vähintään 3–4 päivänä, kunnes kipu ja akuutti toimintarajoite ovat hävinneet.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Toista infusio 8–24 tunnin välein, kunnes vaaraa ei enää ole.
<b>Kirurgiset toimenpiteet</b>		
Pienet kirurgiset toimenpiteet, kuten hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään yhtenä päivänä, kunnes potilas paranee.
Suuret kirurgiset toimenpiteet	80–100  (ennen toimenpidettä ja sen jälkeen)	Toista infusio 8–24 tunnin välein, kunnes haava paranee riittävästi, ja jatka sitten hoitoa vähintään 7 vuorokautta, niin että hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus säilyy 30–60 prosentin tasolla (IU/dl).

#### Ehkäisevä hoito:

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

#### Jatkuva infuusio:

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Antotapa

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

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattaminen ennen valmisteen antoa, ks kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

#### Yliherkkyys

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

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

Sokkitapauksissa noudatetaan tavanomaista sokin hoitokäytäntöä.

#### Tarttuvat aineet

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektion merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapoleista, 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 erytrosytopeesi on lisääntynyt (potilaalla on esim. hemolyyttinen anemia).

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

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

### Von Willebrandin tauti

#### Tromboemboliset tapahtumat

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

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

#### Inhibiittorit

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

### A-hemofilia

#### Inhibiittorit

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

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

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

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratorionkokein. 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 hemofiasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumat

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

### Katetriin liittyvät komplikaatiot

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

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

### Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

### Von Willebrandin tauti

Raskaana olevien tai imettävien naisten hoidosta ei ole kokemusta.

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

### A-hemofilia

Koska A-hemofiliaa esiintyy harvoin naisilla, 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**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

### Von Willebrandin tauti

Erityisesti 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 laboratoriokokein todettuja riskitekijöitä. Laskimoveritulppia on ehkäistävä nykysuositusten mukaisesti.

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

#### A-hemofilia

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

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

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

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

Spontaanisti myyntiintulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten osalta raportointitiheys on merkitty tuntemattomaksi.

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

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: B02BD06

#### Von Willebrandin tauti

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

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

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

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

#### A-hemofilia

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

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

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



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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Von Willebrandin tauti

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

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

Parametri	Kaikki VWD tyypit					VWD tyyppi 1					VWD tyyppi 2					VWD tyyppi 3				
	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.	N	Mean	SD	Min.	Max.
Toipuminen (%/IU/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC <sub>0-∞</sub> (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 elimistössäoloaika.

### 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. Hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden plasmassa pitäisi olla 80–120 % ennakoidusta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuudesta.

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

Kaksitoista potilasta 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 <sub>norm</sub> % * 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 elimistössäoloaika; SD = keskihajonta

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Natriumkloridi

Glysiini

Sakkarosi

Natriumsitraatti

Kalsiumkloridi

#### Liuotin

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

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

### **6.4 Säilytys**

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

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

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pakkauskoost:

Wilate 500, 500 IU VWF ja 500 IU FVIII

Pakkauksen sisältö:

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

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

Wilate 1000, 1000 IU VWF ja 1000 IU FVIII

Pakkauksen sisältö:

1 injektiopullollinen kuiva-ainetta, tyypin I lasia, suljettu (bromibutyylimikumi)tulpalla ja repäisykorkilla  
1 injektiopullollinen liuotinta (10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä, jossa on 0,1 % polysorbaatti 80:tä), tyypin I lasia, suljettu (halobutyylimikumi)tulpalla ja repäisykorkilla.

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

2 alkoholipyyhettä.

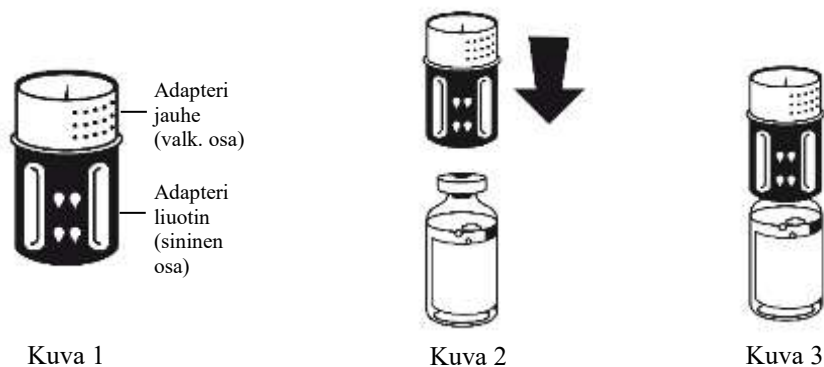
Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

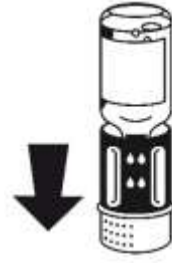
- Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!
- Älä käytä Wilate-valmistetta etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Koko alla kuvatun työvaiheen aikana tulee säilyttää steriiliys!
- Tarkasta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta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

### Ohjeet liuoksen valmistamiseksi:

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

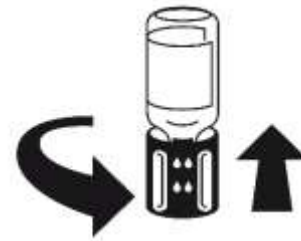


4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon siirtolaite on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta valkoinen osa kuiva-ainepulloon (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 4). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa.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



Kuva 4

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



Kuva 5

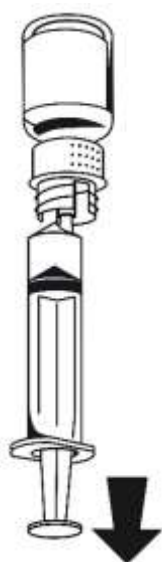
Hävitä tyhjä liuotinainepullo ja siinä oleva siirtolaitteen sininen osa.

### **Injisointiohjeet:**

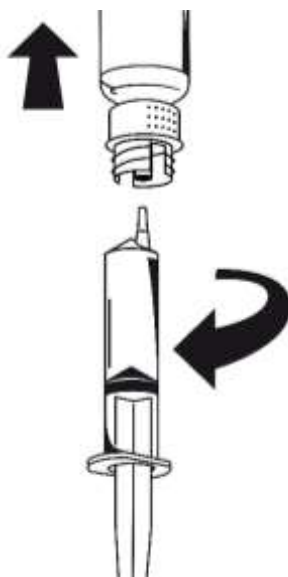
Pulssi on varmuuden vuoksi mitattava ennen lääkkeen injisointia ja sen aikana. Jos pulssi nousee selvästi, injeksiota on hidastettava tai lääkkeen antaminen on keskeytettävä lyhyeksi aikaa.

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

Hävitä tyhjä injektiopullo yhdessä siirtolaitteen valkoisen osan kanssa.



Kuva 6



Kuva 7

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Tukholma  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

Wilate 500 IU: 29339  
Wilate 1000 IU: 29338

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.08.2014

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.02.2021