

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WILFACTIN 100 IU/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen von Willebrand -tekijä* 100 IU**

/ 1 ml valmista liuosta

* valmistettu ihmisten luovuttamasta plasmasta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää ihmisen von Willebrand -tekijää nimellisesti 500 IU/5 ml, 1000 IU/10 ml tai 2000 IU/20 ml.

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

Ennen albumiinin lisäämistä WILFACTIN-valmisteen spesifinen aktiivisuus on suurempi tai yhtä suuri kuin 50 IU / VWF:RCo/mg proteiinia.

Ihmisen hyytymistekijän VIII jäännöspitoisuus WILFACTIN-valmisteessa on tavallisesti vähemmän tai yhtä suuri kuin 10 IU/100 IU VWF:RCo. Tekijä VIII:n aktiivisuus määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisellä menetelmällä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen tai vaaleankeltainen hygroskooppinen kuiva-aine tai mureneva kiinteä kuiva-aine. Liuotin on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

WILFACTIN-valmistetta ei tule käyttää A-hemofilian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin tulee valvoa von Willebrandin taudin hoitoa.

Annostus

Kun von Willebrand -tekijää annetaan 1 IU/kg, verenkierron VWF:RCo-taso nousee normaalisti 0,02 IU/ml (2 %).

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

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

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

• Hoidon aloittaminen:

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

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

Elektiivisessä kirurgiassa WILFACTIN-hoito tulee aloittaa 12–24 tuntia ennen toimenpidettä, ja se tulee toistaa tunti ennen toimenpidettä. Tässä tapauksessa tekijä VIII -valmistetta ei tarvitse antaa yhdessä valmisteen kanssa, koska endogeeninen FVIII:C-taso on tavallisesti saavuttanut kriittisen tason 0,4 IU/ml (40 %) ennen leikkausta. Tämä tulee kuitenkin varmistaa kunkin potilaan kohdalla.

• Seuraavat injektiot:

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

Kotihoito voidaan aloittaa lääkärin ohjeen mukaan erityisesti tilanteissa, joissa verenvuoto on vähäinen tai kohtalainen.

• Estolääkitys

WILFACTIN-valmistetta voidaan käyttää pitkäkestoisena estolääkityksenä potilaskohtaisesti annostettuna. WILFACTIN-annokset 40–60 IU/kg annettuna 2–3 kertaa viikossa vähentävät vuotokertojen määrää.

WILFACTIN-valmisteen käyttövästeestä alle 6-vuotiailla lapsilla ja aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa.

Antotapa

WILFACTIN on injektiokuiva-aine, joka luotetaan käyttöhetkellä injektionesteisiin käytettävään veteen kohdan 6.6. ”Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet” mukaan.

WILFACTIN-valmiste annetaan injektiona laskimoon kerta-annoksena välittömästi luottamisen jälkeen. Enimmäisantonoisuus on 4 ml/minuutti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jollekin valmisteen aineosalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Yliherkkyys

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

Taudinaiheuttajien siirtyminen

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

Varotoimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisten virusten, kuten HIV:n, HBV:n ja HCV:n, osalta. Varotoimenpiteiden tehokkuus saattaa olla rajallinen vaipattomilla viruksilla, kuten HAV:llä ja parvovirus B19:llä. Parvovirus B19 -infektiot saattavat olla vakavia raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivaje tai joiden punasolujen muodostus on lisääntynyt (esimerkiksi hemolyyttinen anemia).

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

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

Tromboembolia

Valmisteen käyttöön liittyy tromboottisten tapahtumien esiintymisriski, erityisesti potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratoriossa havaittuja riskitekijöitä. Tämän vuoksi riskiryhmän potilaita tulee seurata varhaisten tromboosin oireiden varalta. Laskimoveritulpan estohoito tulee aloittaa voimassa olevien suositusten mukaisesti.

Kun käytetään FVIII:aa sisältäviä VWF-valmisteita, hoitavan lääkärin on huomioitava, että pitkäaikainen hoito voi merkittävästi nostaa FVIII:C-pitoisuutta. Jos potilas saa FVIII:aa sisältäviä VWF-valmisteita, plasman FVIII:C-pitoisuutta on seurattava, jotta voidaan välttää pitkäaikaiset liian suuret FVIII:C:n pitoisuudet plasmassa, koska ne voivat suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Immunogeenisuus

Von Willebrandin tautia, erityisesti tyyppiä 3, sairastavilla potilailla saattaa kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) VWF-tekijälle. Jos odotettua plasman VWF:RCo-aktiivisuustasoa ei saavuteta tai jos verenvuoto ei tyrehdy ohjeen mukaisella annoksella, VWF-inhibiittoripitoisuus tulee määrittää asianmukaisilla testeillä. Jos potilaan inhibiittoritasot ovat korkeat, VWF-hoito ei ehkä tehoa. Tällöin tulee harkita muita hoitovaihtoehtoja. Tällaiset potilaat tulee ohjata veren hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin hoitoon.

Apuaineen huomioiminen (natriumpitoisuus)

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

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

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon, jos annos on suurempi kuin 3300 IU (yli 1 mmol natriumia).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

VWF-valmisteilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyyksireaktioita tai allergisia reaktioita (näihin saattaa kuulua angioedeemaa, infuusiokohdan polttelua ja pistelyä, vilunväristyksiä, punoitusta, yleistynyttä nokkosihottumaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, verenpaineen laskua, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, puristavaa tunnetta rinnassa, kihelmöintiä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on joskus havaittu von Willebrand -tekijävalmisteiden käytön yhteydessä. Nämä reaktiot voivat joissakin tapauksissa johtaa vakavaan anafylaksiin (mukaan lukien sokkiin).

Harvinaisena haittavaikutuksena on havaittu kuumetta.

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

Näissä tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteys verenvuotohäiriöihin erikoistuneeseen hoitopaikkaan.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 62 potilasta, inhibiittoreita ei havaittu yhdelläkään potilaista WILFACTIN-valmisteen annon jälkeen. Koehenkilöistä 23 sairasti tyyppiä 3 tautia.

Tromboottisten tapahtumien esiintymisriski on erityisesti sellaisilla potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratorioissa havaittuja riskitekijöitä.

Valmisteen infektioturvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Von Willebrand -tekijän yliannostusoireita ei ole raportoitu.

Tromboembolisia tapahtumia saattaa kuitenkin esiintyä suurissa yliannostuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit: von Willebrand -tekijä

ATC-koodi: B02BD10

WILFACTIN toimii samalla tavalla kuin endogeeninen von Willebrand -tekijä.

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

- Von Willebrand -tekijä palauttaa verihituleiden kiinnittymiskyvyn verisuonen vauriokohdan endoteeliin (se sitoutuu sekä verisuonen endoteeliin että verihituleen kalvoon) ja mahdollistaa primaarin hemostaasin. Tämä näkyy vuotoajan lyhentymisenä. Tämä vaikutus ilmenee heti ja riippuu proteiinin polymerisaatitasosta.
- Von Willebrand -tekijä korjaa viiveellä tapahtumaan liittyvän tekijä VIII -vajauksen. Laskimoon annettuna Von Willebrand -tekijä sitoutuu endogeeniseen FVIII-tekijään (jota potilaalla syntyy normaalisti) ja vakauttamalla tämän tekijän estää sen nopean hajoamisen. Tämän vuoksi pelkän VWF-

tekijän (VWF-tuote, jonka FVIII-taso on alhainen) antaminen palauttaa sekundaarisena vaikutuksena FVIII:C-tason normaaliksi ensimmäisen infuusion jälkeen. Vaikutus säilyy seuraavien injektoiden aikana. FVIII:C-tekijää sisältävän VWF-valmisteen anto palauttaa FVIII:C-tason normaaliksi välittömästi ensimmäisen infuusion jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

WILFACTIN-valmisteen farmakokineettinen tutkimus suoritettiin kahdeksalla tyypin 3 von Willebrandin tautia sairastavalla potilaalla. Tutkimus osoitti VWF:RCo-tason osalta seuraavaa:

- Keskimääräinen plasman pitoisuuspinta-ala ajasta nolla äärettömään ($AUC_{0-\infty}$) on 3444 IU·h/dl WILFACTIN-valmisteen 100 IU/kg kerta-annoksen jälkeen.
- Plasman huipputaso saavutetaan 30–60 minuutin kuluessa injektion jälkeen.
- Keskimääräinen annosvaste on 2,1 IU/dl/IU/kg injektiona.
- Puoliintumisaika on 8–14 tuntia, keskimääräinen puoliintumisaika on 12 tuntia.
- Keskimääräinen puhdistuma on 3,0 ml/h/kg.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

WILFACTIN-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa plasmasta valmistettua hyytymistekijää VIII lukuun ottamatta.

Vain polypropeeni-injektio-/infuusiovälineitä tulee käyttää, koska ihmisen von Willebrand -tekijän adsorptio joidenkin injektio-/infuusiovälineiden pintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmisteen fysikaalis-kemialliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Käytökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia) ja suojakorkki, sekä 5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia tai klorobutyylimumia), suojakorkki ja siirtolaite – yhden kappaleen pakkaus.

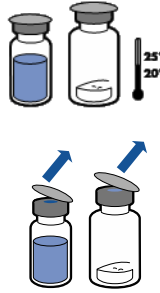
Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia) ja suojakorkki, sekä 10 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia), suojakorkki ja siirtolaite – yhden kappaleen pakkaus.

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia) ja suojakorkki, sekä 20 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimumia tai klorobutyylimumia), suojakorkki ja siirtolaite – yhden kappaleen pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

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

	<ul style="list-style-type: none">• Ota injektiopullot (kuiva-aine ja liuotin) huoneenlämpöön (alle 25 °C).• Poista liuotinpullon (injektio-esteisiin käytettävä vesi) sekä kuiva-ainepullon suojakorkit.
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Desinfioi kummankin tulpan pinta. • Poista Mix2Vial-laitteen suojakorkki. Kiinnitä Mix2Vial-laitteen sininen pää liuotinpullon tulppaan poistamatta laitetta pakkauksesta. • Poista pakkaus ja heitä se pois. Varo koskemasta laitteen suojaamattomaan osaan. • Käännä liuotinpullon ja laitteen yhdistelmä ympäri ja kiinnitä se kuiva-ainepulloon laitteen läpinäkyvän pään avulla. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-ainepulloon. Pyörittele laitetta varovasti käsissäsi, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. • Pidä tämän jälkeen liuotetun tuotteen sisältävä injektiopullo toisessa kädessäsi ja liuotinpullo toisessa kädessäsi, ja irrota injektiopullot toisistaan kiertämällä Mix2Vial-laite irti.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Injektiokuiva-aine liukenee yleensä heti, ja sen tulisi liueta täysin alle 10 minuutissa.

Käyttökuntoon saatettu valmiste pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai hieman kellertävää. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Lääkkeen antaminen:

	<ul style="list-style-type: none"> • Pidä liuotetun tuotteen sisältävää injektiopulloa pystysuorassa asennossa, ja kierrä steriili ruisku kiinni Mix2Vial-laitteeseen. Vedä tuote hitaasti ruiskuun. • Kun tuote on vedetty ruiskuun, pidä ruiskusta tukevasti kiinni (mäntä alaspäin), irrota Mix2Vial-laite ja vaihda tilalle laskimoneula tai siipineula. • Poista ruiskusta ilma ja pistä neula laskimoon sen jälkeen, kun olet desinfioinut ihon. • Anna injektio hitaasti laskimoon kerta-annoksena välittömästi liuottamisen jälkeen. Enimmäisantonoisuus on 4 ml/minuutti.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2005/26.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

WILFACTIN 100 IE/ml, pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Human von Willebrand-faktor* 100 IE**
per 1 ml färdigberedd lösning

*Framställd av plasma från humana donatorer.

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE human von Willebrand-faktor per 5 ml, 10 ml respektive 20 ml efter beredning.

**von Willebrand-faktorstyrkan (IE) mäts enligt ristocetinkofaktoraktiviteten (vWF:RCo) jämfört med den internationella standarden för von Willebrand-faktorkoncentrat (WHO).

Innan albumin tillsätts är den specifika WILFACTIN-aktiviteten större än eller lika med 50 IE vWF:RCo/mg protein.

Kvarstående human koagulationsfaktor VIII i WILFACTIN är vanligen mindre än eller lika med 10 IE/100 IE vWF:RCo. Faktor VIII-styrkan har fastställts med hjälp av Europafarmakopéns kromogenanalys.

Fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är ett vitt eller blekgult, hygroskopiskt pulver eller lös fast substans.

Spädningsvätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

WILFACTIN är avsett för prevention och behandling av blödning eller kirurgisk blödning vid von Willebrands sjukdom (vWS) när behandling med enbart desmopressin (DDAVP) är ineffektivt eller kontraindicerat.

WILFACTIN ska inte användas vid behandling av hemofili A.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av von Willebrands sjukdom ska övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomar i hemostatiska systemet.

Dosering

Administrering av en IE/kg von Willebrand-faktor brukar höja den cirkulerande vWF:RCo-nivån med 0,02 IU/ml (2 %).

vWF:RCo-nivåer på > 0,6 IE/ml (60 %) och FVIII:C-nivåer på > 0,4 IE/ml (40 %) ska uppnås.

Hemostas kan inte säkerställas förrän FVIII-koagulationsaktiviteten (FVIII:C) har nått 0,4 IE/ml (40 %). Injektion av enbart von Willebrand-faktor inducerar inte maximal ökning av FVIII:C på åtminstone 6–12 timmar. Det kan inte omedelbart korrigera FVIII:C-nivån. Om patientens utgångsnivå av FVIII:C i plasma ligger under denna kritiska nivå är det därför nödvändigt att ge ett faktor VIII-läkemedel med den första injektionen av von Willebrand-faktor, i alla situationer där en snabb korrigerande av hemostasen ska uppnås som vid behandling av blödning, svårt trauma eller akut operation. Detta för att uppnå en hemostatisk plasmanivå av FVIII:C.

Om en omedelbar ökning av FVIII:C inte är nödvändig, till exempel om utgångsnivån av FVIII:C är tillräcklig för att säkerställa hemostas eller vid planerad operation, kan läkaren besluta att inte ge FVIII samtidigt med den första vWF-injektionen.

• Behandlingsstart

Den första dosen av WILFACTIN är 40 till 80 IE/kg för behandling av blödning eller trauma, i kombination med den mängd faktor VIII-läkemedel som krävs, beräknad utifrån patientens utgångsnivå av FVIII:C i plasma, för att uppnå lämplig plasmanivå av FVIII:C, direkt före ingreppet eller så snart som möjligt efter debuten av blödningsepisoden eller det svåra traumat. Vid operation ska det ges 1 timme före ingreppet.

En startdos på 80 IE/kg WILFACTIN kan krävas, särskilt hos patienter med vWS typ 3 där det kan krävas högre doser för att bibehålla adekvata nivåer än vid andra typer av vWS.

Vid elektiv kirurgi ska behandling med WILFACTIN påbörjas 12 till 24 timmar före operationen och upprepas 1 timme före ingreppet. I detta fall är samtidig administrering av ett faktor VIII-läkemedel inte nödvändigt, eftersom endogen FVIII:C brukar ha nått den kritiska nivån 0,4 IE/ml (40 %) före operationen. Detta ska dock bekräftas för varje enskild patient.

• Efterföljande injektioner

Vid behov ska behandlingen fortsätta med lämplig dos av WILFACTIN, 40 till 80 IE/kg per dag, med en eller två injektioner dagligen under en till flera dagar. Dosen och behandlingstiden beror på patientens kliniska status, typ och svårighetsgrad av blödning och både vWF:RCo- samt FVIII:C-nivåer.

Behandling i hemmet kan initieras på inrådan av läkare, särskilt vid mindre eller måttlig blödning.

• Profylax

WILFACTIN kan ges som långtidsprofylax, i doser som är anpassade för varje enskild patient. Doser av WILFACTIN som uppgår från 40 till 60 IE/kg och ges två till tre gånger per vecka minskar antalet blödningsepisoder.

Det finns inga data från någon klinisk studie som beskriver svaret på WILFACTIN hos barn under 6 år och hos patienter som aldrig har behandlats.

Administreringsätt

WILFACTIN finns i form av ett pulver som ska beredas med vatten för injektionsvätskor vid tidpunkten för användning, enligt beskrivningen i avsnitt 6.6 ”Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering”.

WILFACTIN ska endast injiceras intravenöst, som en engångsdos, omedelbart efter beredning, med en maximal hastighet på 4 ml/minut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot någon beståndsdel.

4.4 Varningar och försiktighet

För patienter med aktiv blödning rekommenderas att ett FVIII-läkemedel ges samtidigt med ett läkemedel med von Willebrand-faktor låg FVIII-halt som förstahandsbehandling.

Överkänslighet

Liksom med alla intravenösa proteinläkemedel är allergiska överkänslighetsreaktioner möjliga. Patienten måste följas och observeras noggrant avseende eventuella symtom under hela infusionstiden. Patienten ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, inklusive nässelfeber, generaliserad urtikaria, stramande känsla i bröstet, väsande/pipande andning, lågt blodtryck och anafylaxi. Om dessa symtom uppkommer ska administreringen omedelbart avbrytas. Vid chock ska standardmässig medicinsk behandling för chock ges.

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel som framställts av humant blod eller human plasma inkluderar selektering av donatorer, screening av enskilda donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt effektiva åtgärder vid tillverkningen för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta kan risken för överföring av smittämnen inte helt uteslutas när läkemedel som framställts av humant blod eller human plasma ges. Det gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtas anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som hiv, hepatit B-virus och hepatit C-virus. De åtgärder som vidtas kan vara av begränsat värde mot virus utan hölje som hepatit A-virus och parvovirus B19. Parvovirus B19-infektion kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektionssjukdom hos foster) och för individer med immunbristsjukdom eller ökad erytrocytproduktion (t.ex. hemolytisk anemi).

Lämplig vaccination (hepatit A och hepatit B) ska övervägas för patienter som regelbundet får human plasmaderiverad von Willebrand-faktor.

För att upprätthålla en koppling mellan patient och tillverkningssats rekommenderas det att läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer registreras varje gång WILFACTIN ges till en patient.

Tromboemboli

Det finns en risk för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Därför måste patienter i riskzonen följas avseende tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism ska sättas in enligt gällande rekommendationer.

Vid användning av ett vWF-preparat med FVIII ska den behandlande läkaren vara medveten om att fortsatt behandling kan orsaka en kraftig ökning av FVIII:C. För patienter som får läkemedel med von Willebrand-

faktor med faktor VIII ska plasmanivåerna av FVIII:C monitoreras för att undvika ihållande höga plasmanivåer av FVIII:C, vilket kan öka risken för trombotiska händelser.

Immunogenitet

Patienter med vWS, särskilt typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot vWF. Om de förväntade plasmanivåerna av vWF:RCo-aktivitet inte uppnås, eller om blödningen inte kontrolleras med lämplig dos, ska lämplig analys utföras för att fastställa om en vWF-inhibitorer föreligger. Hos patienter med höga nivåer av inhibitorer kan behandlingen med vWF vara ineffektiv. Andra behandlingsalternativ ska då övervägas. Handläggningen av sådana patienter ska ledas av läkare med erfarenhet av vård av patienter med sjukdomar i hemostatiska systemet.

Hjälpämnesrelaterade överväganden (natriuminnehåll)

Detta läkemedel innehåller en del natrium:

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

När mer än 3 300 IE injiceras (mer än 1 mmol natrium) ska hänsyn tas till patienter som står på natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan vWF-läkemedel och andra läkemedel är kända.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Djurstudier är otillräckliga för att bedöma säkerheten med avseende på fertilitet, reproduktion, graviditet, embryonal utveckling och fosterutveckling eller peri- och postnatal utveckling.

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

WILFACTIN ska endast ges till gravida och ammande kvinnor med von Willebrand-faktorbrist om detta är klart indicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (t.ex. angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, rodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, lågt blodtryck, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, stramande känsla över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande/pipande andning) har i sällsynta fall observerats för läkemedel med von Willebrand-faktor och kan i vissa fall utvecklas till svår anafylaxi (inklusive chock).

Vid sällsynta tillfällen har feber observerats.

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan i mycket sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot vWF. Om sådana inhibitorer uppkommer visar tillståndet sig i form av otillräckligt kliniskt svar. Sådana antikroppar kan uppkomma i nära samband med anafylaktiska reaktioner.

I alla sådana fall rekommenderas kontakt med ett specialiserat centrum för hemofili.

Patienter som får en anafylaktisk reaktion ska därför utvärderas avseende förekomst av en inhibitor. I kliniska studier på 62 patienter, varav 23 av typ 3, upptäcktes inga inhibitorer efter att WILFACTIN givits.

Det finns en risk för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer.

För säkerhetsinformation med avseende på överförbara agenser, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering med von Willebrand-faktor har rapporterats.

Tromboemboliska händelser kan förekomma vid större överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika: von Willebrand-faktor
ATC-kod: B02BD10

WILFACTIN beter sig på samma sätt som den endogena von Willebrand-faktorn.

Administrering av von Willebrand-faktor möjliggör korrigerande av de hemostatiska avvikelser som uppvisas av patienter som lider av von Willebrand-faktorbrist (von Willebrands sjukdom) på två nivåer:

- von Willebrand-faktorn återställer trombocytternas vidhäftning till det vaskulära endotelet på stället för den vaskulära skadan (eftersom den binder både till det vaskulära endotelet och till trombocytmembranet). Detta ger primär hemostas, vilket framgår av att blödningstiden förkortas. Denna effekt uppkommer omedelbart och är i hög grad beroende av i vilken grad proteinet har polymeriserats.
- von Willebrand-faktorn framkallar en fördröjd korrigerande av den associerade faktor VIII-bristen. När von Willebrand-faktor ges intravenöst binder den till endogen faktor VIII (som framställs på vanligt sätt av patienten). Genom att stabilisera denna faktor hindrar man den från att snabbt brytas ned. På så sätt återställer administreringen av ren von Willebrand-faktor (vWF-läkemedel med låg FVIII-nivå) FVIII:C-nivån till det normala som en sekundär effekt efter den första infusionen. Denna effekt bibehålls och kvarstår under efterföljande injektioner. Administrering av ett vWF-preparat med FVIII:C återställer FVIII:C-nivån till det normala omedelbart efter den första infusionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En farmakokinetisk studie med WILFACTIN utfördes på 8 patienter med von Willebrands sjukdom typ 3. Den visade att för vWF:RCo:

- är medelvärdet för $AUC_{0-\infty}$ 3 444 IE x h/dl efter en engångsdos på 100 IE/kg WILFACTIN
- uppnås den högsta plasmakoncentrationen mellan 30 minuter och 1 timme efter injektionen
- är den genomsnittliga återhämtningen 2,1 [IE/dl]/[IE/kg] av det injicerade preparatet
- är halveringstiden mellan 8 och 14 timmar, med ett genomsnitt på 12 timmar
- är medelvärdet för clearance 3,0 ml/timme/kg.

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

Ökningen av FVIII-nivån är progressiv och återgår till det normala efter 6 till 12 timmar. Nivån av FVIII ökar med i genomsnitt 6 % (IE/dl) per timme. Även hos patienter med en initial FVIII:C-nivå på mindre än 5 % (IE/dl) ökar FVIII:C-nivån till cirka 40 % (IE/dl) 6 timmar efter injektionen och denna nivå bibehålls under 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på data från flera prekliniska studier med djurmodeller finns det ingen evidens för någon annan toxisk effekt av WILFACTIN än de som förknippas med humana proteiners immunogenitet hos laboratoriedjur. Testning av allmäntoxicitet är ogenomförbart på grund av djurmodeller utvecklar antikroppar mot heterologt protein.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

humant albumin
argininhydroklorid
glycin
natriumcitrat
kalciumklorid

Spädningsvätska vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

WILFACTIN får inte blandas med andra läkemedel förutom plasmaderiverad koagulationsfaktor VIII.

Endast injektions-/infusionsset av polypropylen ska användas eftersom behandlingssvikt kan uppstå till följd av att human von Willebrand-faktor adsorberas till insidan av viss injektions-/infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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


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

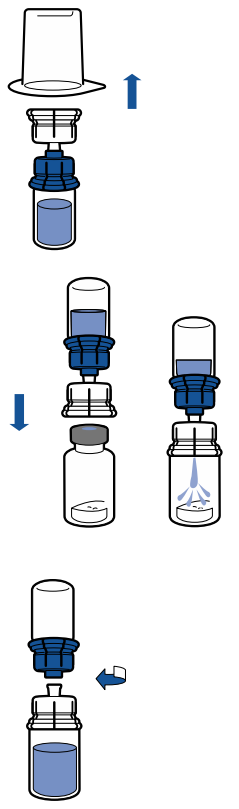
Pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (brombutyl) och ett skyddande lock + 20 ml spädningsvätska i en injektionsflaska (typ I- eller typ II-glas) med en propp (brombutyl eller klorbutyl) och ett skyddande lock med ett överföringssystem – Förpackningsstorlek om 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

De gällande riktlinjerna för aseptiska procedurer måste följas. Överföringssystemet används endast för att bereda läkemedlet, enligt beskrivningen nedan. Det är inte avsett för administrering av läkemedlet till patienten.

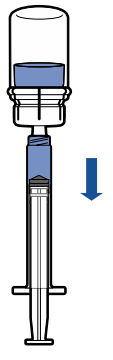
	<ul style="list-style-type: none">• Låt de två injektionsflaskorna (pulver och spädningsvätska) uppnå en temperatur på högst 25 °C.• Ta av skyddslocket från flaskan med spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor) och från pulverflaskan.• Desinficera ytan på varje propp.• Ta av locket från Mix2Vial-enheten. Fäst den blå änden av Mix2 Vial på proppen till flaskan med spädningsvätska utan att avlägsna enheten från förpackningen.
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Avlägsna och kassera förpackningen. Var noga med att inte vidröra den nyligen exponerade delen av enheten. • Vänd på monteringen med enheten och flaskan med spädningsvätska och fäst den på pulverflaskan med hjälp av enhetens genomskinliga del. Spädningsvätskan överförs automatiskt till pulverflaskan. Håll i monteringen och snurra den försiktigt för att helt lösa upp läkemedlet. • Håll nu delen med det färdigberedda läkemedlet i ena handen och delen med spädningsvätska i den andra och skruva loss Mix2Vial-enheten för att separera injektionsflaskorna.
------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pulvret löses oftast upp omedelbart och ska lösas upp helt på mindre än 10 minuter.

Det färdigberedda läkemedlet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar eller lite svagt grumlig, färglös eller något gul. Använd inte en lösning som är grumlig eller har avlagringar.

Administrering:

	<ul style="list-style-type: none"> • Håll injektionsflaskan med färdigberett läkemedel i vertikalt läge medan du skruvar fast en steril spruta på Mix2Vial-enheten. Dra sedan långsamt upp läkemedlet i sprutan. • När läkemedlet har överförts till sprutan, håll sprutan stadigt (med kolven riktad nedåt), skruva loss Mix2Vial-enheten och ersätt den med en intravenös nål eller fjärilsnål. • Avlägsna luften från sprutan och stick in den i blodkärlet efter desinficering av huden. • Injicera långsamt intravenöst omedelbart efter beredning som en engångsdos med maximalt 4 ml/minut.
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, Avenue des Tropiques

ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20848

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19 december 2005/26 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.03.2022