

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wilate 500 IE VWF/500 IE FVIII, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Wilate 1000 IE VWF/1000 IE FVIII, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Wilate tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE/1000 IE human von Willebrand-faktor (VWF) och human koagulationsfaktor VIII (faktor VIII).

Den rekonstituerade lösningen, som bereds med 5 ml/10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80, innehåller cirka 100 IE/ml von Willebrandfaktor.

Wilates specifika aktivitet är ≥ 67 IE VWF:RCo/mg protein.

VWF-aktiviteten (IE) bestäms som ristocetin kofaktoraktivitet (VWF:RCo) i jämförelse med den internationella standarden för VWF-koncentrat (WHO).

Den rekonstituerade lösningen, som bereds med 5 ml/10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80, innehåller cirka 100 IE/ml faktor VIII.

Aktiviteten (IE) bestäms enligt den europeiska farmakopéns kromogena assay. Wilates specifika aktivitet är ≥ 67 IE faktor VIII:C/mg protein.

Tillverkad ur human blodplasma.

Hjälpämne med känd effekt:

Wilate 500: 11,7 mg natrium per ml rekonstituerad lösning (58,7 mg natrium per injektionsflaska).

Wilate 1000: 11,7 mg natrium per ml rekonstituerad lösning (117,3 mg natrium per injektionsflaska).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Frystorkat pulver: vitt eller svagt gult pulver eller smulig kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

von Willebrands sjukdom

Profylax och behandling av blödningsepisod eller kirurgisk blödning vid von Willebrands sjukdom (VWS), när behandling med desmopressin (DDAVP) inte ger önskad effekt eller är kontraindicerad.

Hemofili A

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av koagulationssjukdomar. Produkten är avsedd för engångsbruk och hela innehållet i flaskan bör injiceras. Eventuellt överblivet innehåll ska destrueras enligt lokala föreskrifter.

von Willebrands sjukdom

Kvoten mellan VWF:RCo och FVIII:C är 1:1. I allmänhet ger en dos om 1 IE/kg kroppsvikt av VWF:RCo och FVIII:C en ökning av plasmanivån med 1,5-2 % av den normala aktiviteten för respektive protein.

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

Vanligen behövs 20-50 IE Wilate/kg kroppsvikt för att uppnå adekvat hemostas.

En initial dos om 50-80 IE Wilate/kg kan erfordras, särskilt hos patienter med von Willebrands sjukdom av typ 3, där högre doser än vid andra typer av von Willebrands sjukdom kan krävas för att upprätthålla adekvata plasmanivåer.

För profylax mot blödning i samband med kirurgiska ingrepp ska Wilate ges 1-2 timmar före ingreppets början. Nivåer för VWF:RCo på ≥ 60 IE/dl (≥ 60 %) och FVIII:C-nivåer på ≥ 40 IE/dl (≥ 40 %) bör uppnås.

Lämplig dos ska ges var 12:e till 24:e timme under behandlingen. Dosstorleken och behandlingens längd är beroende av patientens kliniska status, blödningens typ och svårighetsgrad och nivåerna av såväl VWF:RCo som FVIII:C.

Patienter som får faktor VIII-innehållande VWF-produkter bör kontrolleras fortlöpande för att upptäcka varaktigt höga nivåer av FVIII:C, vilket kan öka risken för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboriemässiga riskfaktorer. Om höga plasmanivåer av FVIII observeras, bör man överväga att minska dosen och/eller förlänga dosintervallet eller använda en VWF-produkt med lägre FVIII-nivåer.

Profylax:

För långtidsprofylax mot blödningar hos VWS-patienter bör doser om 20-40 IE/kg ges 2 eller 3 gånger per vecka. I några fall, såsom hos patienter med gastrointestinala blödningar, kan högre doser bli nödvändiga.

Pediatrik population

Wilate kan användas till barn i alla åldrar. Doseringen bygger på samma riktlinjer som för vuxna och ska justeras efter patientens kliniska tillstånd och nivåer av VWF:RCo och FVIII:C i plasma. Kortare dosintervall eller högre doser kan behövas till yngre patienter på grund av lägre recovery och kortare halveringstid än hos vuxna (se avsnitt 5.2). För behandling av blödning hos barn under 6 år rekommenderas initiala doser på 50–80 IE/kg och underhållsdoser på 30–50 IE/kg. Vid inledning av långsiktig förebyggande behandling mot blödning hos barn under 6 år ska doser på 30–50 IE/kg administrerade 2 eller 3 gånger i veckan övervägas.

Hemofili A

Övervakning av behandling

Under pågående behandling bör bestämning av faktor VIII-nivån utföras för att fastställa dos och doseringsintervall. Enskilda patienter kan variera i svaret på behandling med faktor VIII, erhålla olika halveringstider och recoveries. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. Detta är särskilt viktigt vid större kirurgiska ingrepp då mycket noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingen längd är beroende av svårighetsgraden av faktor VIII-brist, blödningens lokalisation och omfattning och patientens kliniska tillstånd.

Mängden faktor VIII som administreras anges i internationella enheter (IE), i enlighet med aktuell WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i relation till normal humanplasma) eller, företrädesvis, i internationella enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En internationell enhet (IE) faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i 1 ml normal humanplasma.

Behandling vid behov

Beräkning av erforderlig dos faktor VIII baseras på den empiriska kunskapen att 1 internationell enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer plasmanivån med 1,5 till 2 % av den normala aktiviteten. Erforderlig dos beräknas med hjälp av följande formel:

Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor VIII (%) (IE/dl) x 0,5 IE/kg

Dos och doseringsintervall ska alltid baseras på individuell klinisk effekt. Vid nedanstående blödningstillstånd ska faktor VIII-aktiviteten i plasma under behandlingstiden inte sjunka under den angivna nivån (% av normalvärde eller IE/dl)

Nedanstående tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi.

Blödningens svårighetsgrad/ Typ av Operation	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingstid (dygn)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller blödning i munnen	20 - 40	Upprepa var 12:e till 24:e timme, minst 1 dygn till dess att blödningsepisoden, skattad med hjälp av smärta, har upphört eller läkning erhålls.
Mer uttalad hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme under 3-4 dygn eller mer till dess smärta och akut funktionsnedsättning har upphört.
Livshotande blödningar	60 - 100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme till dess faran är över.
Operation		
<i>Mindre kirurgiskt ingrepp</i> inklusive tandextraktion	30 - 60	Doseringsintervall 24 timmar, under minst 1 dygn till dess läkning uppnåtts.
<i>Större kirurgiskt ingrepp</i>	80 – 100 (pre- och post-operativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme till dess adekvat sår-läkning erhålls. Fortsätt med behandlingen under minst 7 dygn för att bibehålla en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylax:

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili A är den vanliga dosen 20-40 IE av faktor VIII per kg kroppsvikt varannan till var tredje dag. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

Kontinuerlig infusion:

Före kirurgi bör en farmakokinetisk analys göras för att få ett uppskattat värde på clearance. Den initiala infusionshastigheten kan beräknas enligt följande formel:

Infusionshastighet (IE/kg/tim) = clearance (ml/kg/tim) x önskad jämviktsnivå (IE/ml)

Efter de första 24 timmarna med kontinuerlig infusion bör clearance beräknas varje dag med användande av jämviktsekvationen med uppmätt jämviktsnivå och känd infusionshastighet.

Pediatrisk population

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användningen av Wilate vid hemofili A till barn som är yngre än 6 år.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Injektions/infusionshastigheten bör inte överskrida 2-3 ml per minut. För barn som väger från 6 till mindre än 10 kg ska infusionshastigheten inte överskrida 2 ml per

minut. **För barn som väger mindre än 6 kg ska infusionshastigheten inte överskrida 1 ml per minut.**

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

I syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska den administrerade produktens namn och batchnummer tydligt anges i patientjournalen.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Wilate. Wilate innehåller spår av andra humana värdcellsproteiner än faktor VIII. Om symtom på överkänslighet uppträder bör patienten rådask att omedelbart avbryta användning av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktion, bl.a. nässelutslag, allmän urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaktiska reaktioner.

Vid chock ska medicinsk standardbehandling för chock tillämpas.

Smittsamma agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverknings-processen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt det icke höljeförsedda hepatit A-viruset. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Vaccinering (mot hepatit A och B) bör lämpligen övervägas för patienter som får regelbunden/upprepad tillförsel av plasmaderiverade VWF-/faktor VIII-produkter.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Wilate ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

von Willebrands sjukdom

Tromboemboliska händelser

Behandlande läkare ska vara medveten om att kontinuerlig behandling med VWF-produkter som innehåller faktor VIII kan ge upphov till kraftig ökning av FVIII:C. Hos patienter som får faktor VIII-innehållande von Willebrandfaktorkoncentrat bör plasmanivåerna av FVIII:C övervakas för att undvika förhöjda nivåer av

FVIII:C i plasma under längre tid, eftersom detta kan öka risken för trombotiska händelser.

Risk för trombotiska händelser föreligger när faktor VIII-innehållande VWF-koncentrat används, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboriemässiga riskfaktorer. Patienter med sådan risk ska därför övervakas noga för tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism ska påbörjas enligt gällande rekommendationer.

Inhibitorer

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrandfaktorn. Om den förväntade VWF:RCo-aktiviteten i plasma inte uppnås eller om blödningen inte kan kontrolleras med adekvat dos bör analys utföras för att undersöka om inhibitorer mot VWF har utvecklats. Hos patienter med höga inhibitornivåer kan behandling med VWF vara ineffektiv och andra behandlingsalternativ bör övervägas. Behandling av sådana patienter ska skötas av läkare med erfarenhet av vård av patienter med störningar i hemostasen.

Hemofili A

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A.

Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår livet ut även om sådan utveckling är sällsynt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer. I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester.

Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas.

Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer, kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateter-relaterade komplikationer

Om central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället beaktas.

Detta läkemedel innehåller upp till 58,7 mg natrium per flaska för 500 IE VWF och FVIII och upp till 117,3 mg natrium per flaska för 1000 IE VWF och FVIII, motsvarande 2,94 % respektive 5,87 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan human koagulationsfaktor VIII och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte genomförts med VWF/faktor VIII.

von Willebrands sjukdom

Erfarenhet av behandling av gravida eller ammande kvinnor saknas.

Wilate ska endast ges till gravida eller ammande kvinnor med VWF-brist på klar indikation och med beaktande av den ökade risken för blödningskomplikation i samband med förlossning.

Hemofili A

Eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor saknas erfarenhet av behandling under graviditet och amning. Wilate ska därför endast användas under graviditet och amning när klar indikation föreligger.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Wilate har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, hudrodnad, allmän urtikaria, erytem, klåda, hudutslag, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, dyspné, sveda, kräkningar, väsande andning) har observerats sällan och kan i vissa fall övergå till svår anafylaxi (inklusive chock).

von Willebrands sjukdom

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan i sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar mot VWF. Om sådana inhibitorer utvecklas manifesteras tillståndet som inadekvat kliniskt svar. Antikropparna kan uppträda i nära association med anafylaktiska reaktioner. Patienter som drabbas av en anafylaktisk reaktion ska därför utvärderas med avseende på förekomst av inhibitorer.

Vid alla sådana fall rekommenderas kontakt med specialiserat hemofilicenter.

Risk för trombotiska händelser föreligger, särskilt hos patienter med kända kliniska och laboratoriemässiga riskfaktorer. Profylax mot venös tromboembolism ska påbörjas enligt gällande rekommendationer.

Hos patienter som får VWF-koncentrat som innehåller faktor VIII kan kraftigt förhöjda nivåer av FVIII:C i plasma öka risken för trombotiska händelser.

Hemofili A

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Wilate se avsnitt 5.1. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

För information avseende virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Följande tabell visar en översikt över biverkningar observerade i kliniska studier, studier efter marknadsföring och från andra källor efter marknadsföring, presenterade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC), Preferred Term Level (PT) och frekvens.

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

För biverkningar rapporterade spontant efter marknadsföring klassas rapporteringsfrekvensen som Ingen känd frekvens.

MedDRA klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
	Anafylaktisk chock	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Vanliga
	Bröstsmärta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande faktor VIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)*
	Inhiberande von Willbrandfaktor-antikroppar	mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Ingen känd frekvens

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

Beskrivning av valda biverkningar

Se avsnitt 4.4 för en beskrivning av valda biverkningar.

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 via det nationella rapporteringssystemet.

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga symtom på överdos av human VWF eller faktor VIII har rapporterats. Trombotiska händelser kan förekomma efter kraftig överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika: koagulationsfaktorer: von Willebrandfaktor och koagulationsfaktor VIII i kombination
ATC-kod: B02BD06

von Willebrands sjukdom

von Willebrandfaktorn (från konzentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF.

Genom tillförsel av VWF kan de hemostatiska abnormiteter som uppträder hos patienter med VWF-brist (von Willebrands sjukdom) korrigeras på två nivåer:

- VWF återupprättar adhesionen mellan trombocyter och det vaskulära subendotelet vid stället för en kärlskada (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocyten membran), och ger därigenom upphov till primär hemostas vilket visas genom förkortad blödningstid. Denna effekt uppträder omedelbart och beror till stor del på nivån av polymerisering av proteinet.
- VWF ger fördröjd korrektion av den associerade faktor VIII-bristen. När VWF ges intravenöst binder den endogen faktor VIII (som normalt produceras av patienten) och genom att stabilisera denna faktor undviks dess snabba nedbrytning. Tillförsel av ren VWF (VWF-produkt med låg faktor VIII-nivå) återställer därigenom nivåerna av FVIII:C till normala nivåer som en sekundär effekt efter första infusionen. Administrering av ett VWF-koncentrat som innehåller faktor VIII återställer omedelbart nivån av FVIII:C till den normala efter första infusionen.

Förutom rollen som faktor VIII-skyddande protein medierar VWF trombocytadhesion till stället för kärlskada och spelar också en roll för trombocyttaggregation.

Hemofili A

Faktor VIII/von Willebrandfaktor-komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrandfaktorn) med olika fysiologiska funktioner. Vid infusion till en

hemofilipatient binds faktor VIII till von Willebrandfaktori patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som en kofaktor för aktiverad faktor IX, och påskyndar därmed omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar därefter fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning som orsakas av låga nivåer av FVIII:C och leder till riklig blödning i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av trauma eller kirurgi. Genom substitutionsbehandling höjs plasmanivån av faktor VIII, vilket resulterar i att faktor VIII-bristen korrigeras temporärt och blödningsbenägenheten motverkas.

Observera att årlig blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och inte heller mellan olika kliniska studier.

Utöver dess roll som ett faktor VIII-skyddande protein medierar von Willebrandfaktor dessutom vidhäftning av trombocyter till ställen med kärlskada och spelar en roll vid trombocyttaggregation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

von Willebrands sjukdom

von Willebrandfaktorn (från konzentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF.

Baserat på en metaanalys av tre farmakokinetiska studier, som omfattade 24 utvärderingsbara patienter (20 vuxna, 2 ungdomar från 12 till < 18 år och 2 barn från 6 till < 12 år) med alla typer av von Willebrands sjukdom erhöles följande resultat:

	VWS alla typer					VWS typ 1					VWS typ 2					VWS typ 3				
Parameter	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.
Recovery (%/IE/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	1	1.52	0.32	0.90	2.24
AUC (0-inf) (t*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	1	1662	622	593	2606
T 1/2 (t)	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	1	18	6.2	7.4	30.5
MRT (t)	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	1	24.7	8.5	10.1	37.7
Clearance (mL/t/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	1	3.76	1.69	1.83	7.41

AUC = Area under the curve, MRT = Mean residence time

Baserat på farmakokinetiska bedömningar hos 10 barn under 6 års ålder observerades följande resultat för VWF:RCo.

	VWS alla typer					VWS typ 2					VWS typ 3				
Parameter	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.
Recovery (%/IE/kg)	10	1.3	1.2	0.8	1.6	4	1.2	1.3	1	1.4	6	1.4	1.1	1.1	1.6

	VWS alla typer					VWS typ 2					VWS typ 3				
Parameter	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.	N	Medel	SD	Min.	Max.
AUC (0-inf) (t*%)	10	1001	1.6	531	2259	4	1056	2.1	531	2259	6	966	1.2	729	1166
T 1/2 (t)	10	9.6	1.8	4.5	36.8	4	13	2.3	6.2	36.8	6	7.8	1.5	4.5	12.1
MRT (t)	10	13.7	1.7	7.3	38.9	4	16.3	2	8.9	38.9	6	12.2	1.4	7.3	19.3
Clearance (ml/t/kg)	10	0.1	1.5	0	0.2	4	0	2.1	0	0.2	6	0.1	1.2	0.1	0.1

AUC = Area under the curve, MRT = Mean residence time

Hemofili A

Faktor VIII (från koncentratet) är en normal beståndsdel i humanplasma och fungerar som endogen faktor VIII. Efter injektion av produkten stannar ungefär 2/3-3/4 av faktor VIII i cirkulationen. Den uppnådda nivån av faktor VIII-aktivitet i plasma skall vara mellan 80 och 120% av förväntad aktivitet.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma avtar exponentiellt i två faser. I den initiala fasen sker distribution mellan det intravaskulära och andra kompartment (kroppsvätskor) med 3-6 timmars halveringstid i plasma. I den därpå följande långsammare fasen varierar halveringstiden mellan 8-18 timmar med ett genomsnitt på 15 timmar, vilket överensstämmer med den biologiska halveringstiden.

Följande resultat observerades i en klinisk studie på 12 patienter (kromogen substratmetod, dubbla mätningar):

Parameter	Initiala värden		6-månadersvärden	
	Medel	SD	Medel	SD
Recovery %/IE/kg	FVIII:C 2.27	1.20	FVIII:C 2.26	1.19
AUC _{norm} % * t/IE/kg	FVIII:C 31.3	7.31	FVIII:C 33.8	10.9
Halveringstid (t)	FVIII:C 11.2	2.85	FVIII:C 11.8	3.37
MRT (t)	FVIII:C 15.3	3.5	FVIII:C 16.3	4.6
Clearance ml/t/kg	FVIII:C 3.37	0.86	FVIII:C 3.24	1.04

AUC = area under the curve, MRT = Mean residence time, SD = standard-avvikelse

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

VWF och FVIII i Wilate är normala beståndsdelar i humanplasma och uppträder på samma sätt som endogen VWF/FVIII.

Sedvanlig säkerhetstestning av dessa substanser i laboratoriedjur skulle inte tillföra någon användbar information till existerande kliniska erfarenheter och krävs därför ej.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumklorid, glycin, sackaros, natriumcitrat och kalciumklorid

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80.

6.2 Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller administreras samtidigt som andra intravenösa beredningar i samma infusionsset.

Endast de bipackade injektions-/infusionshjälpmedlen ska användas, eftersom det finns risk för utebliven behandlingseffekt på grund av att faktor VIII/von Willebrandfaktor adsorberas på vissa injektions-/infusionshjälpmedels innerväggar (ytor).

6.3 Hållbarhet

3 år.

Stabiliteten av produkten efter upplösning har visats under 4 timmar vid rumstemperatur (under 25°C). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska dock produkten användas omedelbart efter upplösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara pulver och vätska till injektionsvätska i kylskåp (2°C-8°C). Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. Produkten kan förvaras under 2 månader vid rumstemperatur (under 25°C). I sådant fall utgår hållbarhetstiden 2 månader efter att produkten första gången togs ut ur kylskåpet. Patienten ska anteckna det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Den beredda lösningen ska endast användas vid ett tillfälle. Eventuellt oanvänd lösning ska kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

Wilate 500 IE VWF och 500 IE FVIII

En förpackning innehåller:

1 injektionsflaska med pulver, typ 1-glas med propp (brombutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 injektionsflaska med spädningsvätska (5 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80), typ 1-glas, med propp (halobutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset, 1 engångsspruta)

2 desinfektionstorkar

Wilate 1000 IE VWF och 1000 IE FVIII

En förpackning innehåller:

1 injektionsflaska med pulver, typ 1-glas med propp (brombutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 injektionsflaska med spädningsvätska (10 ml vatten för injektionsvätskor med 0,1 % polysorbat 80), typ 1-glas (halobutylgummi), förseglad med avrivbar kapsyl.

1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset, 1 engångsspruta)

2 desinfektionstorkar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Läs alla instruktioner och följ dem noggrant!
- Använd inte Wilate efter utgångsdatum på etiketten.
- Sterilitet måste upprätthållas under förfarandet som beskrivs nedan.
- Före administrering ska rekonstituerat läkemedel inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.
- Lösningen ska vara klar eller svagt opaliserande. Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller utfällningar.
- Använd den rekonstituerade lösningen omedelbart för att förhindra mikrobakteriell kontamination.
- Använd endast bipackade infusionshjälpmedel. Användningen av andra injektions/infusionsset kan medföra ökade risker och att behandlingen misslyckas.

Anvisningar för rekonstituering

1. Använd inte produkten direkt efter att den tagits ut ur kylskåpet. Låt spädningsvätskan och pulvret i de öppnade injektionsflaskorna anta rumstemperatur.
2. Ta bort kapsylerna från båda flaskorna och tvätta gummipropparna med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Överföringssetet avbildas i Fig 1. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan yta och håll den stadigt. Ta överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den blå delen av överföringssetet på flaskan med spädningsvätska och tryck bestämt tills det klickar (Fig 2+3). Vrid inte medan du ansluter.

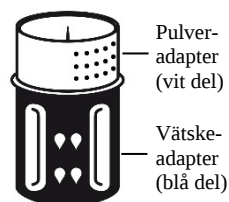


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

4. Placera injektionsflaskan med pulvret på en plan yta och håll den stadigt. Ta injektionsflaskan med spädningsvätska med det anslutna överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den vita delen på pulverflaskans propp och tryck bestämt tills det klickar (Fig.4). Vrid inte medan du ansluter. Vätskan rinner automatiskt över till pulverflaskan.

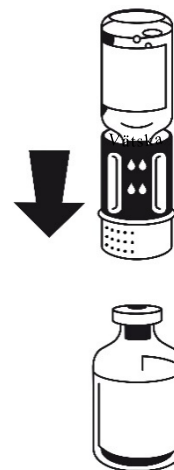


Fig 4

5. Roter pulverflaskan långsamt med båda flaskorna anslutna tills pulvret löst sig. Pulvret löser sig på mindre än 10 minuter vid rumstemperatur. Lätt skumbildning kan förekomma under upplösningen. Skruva isär överföringssetet i två delar (Fig.5). Då försvinner skummet.

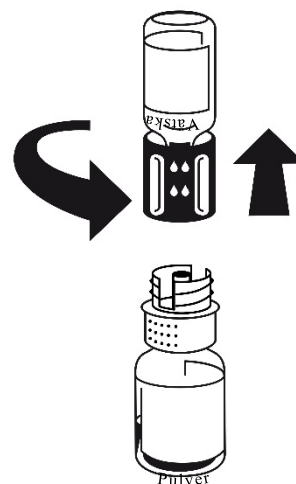


Fig. 5

Kassera vätskeflaskan med den blå delen av överföringssetet fastsatt.

Anvisningar för injektion:

Som en försiktighetsåtgärd ska din puls tas före och under injektionen. Om pulsen stiger markant ska injektionshastigheten reduceras eller administrationen tillfälligt avbrytas.

1. Anslut sprutan till den vita delen av överföringssetet. Vänd flaskan upp och ned och drag upp lösningen i sprutan (Fig.6). Lösningen ska vara klar eller svagt opalieserande.

När lösningen har överförts, håll stadigt i sprutans kolv (med kolven nedåt) och avlägsna sprutan från överföringssetet (Fig.7).

Kassera den tomma flaskan tillsammans med den vita delen av överföringssetet.

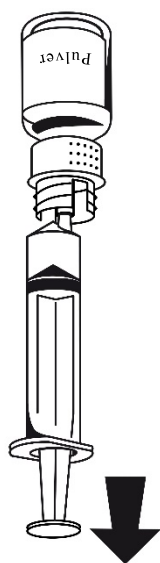


Fig. 6

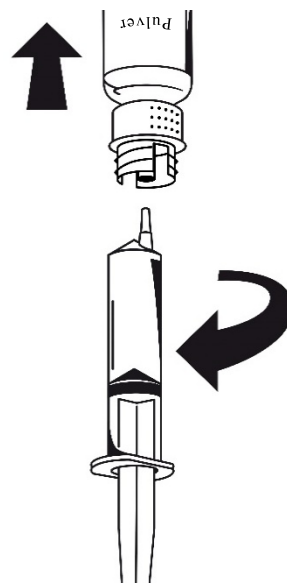


Fig. 7

2. Rengör det valda injektionsstället med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Anslut det bipackade infusionssetet till sprutan.
4. Stick in injektionsnålen i den valda venen. Om du har använt stasband för att lättare se venen, bör detta öppnas innan du påbörjar injektionen, Blod får inte komma in i sprutan på grund av risken för koagelbildning.
5. Injicera lösningen långsamt i venen, ej mer än 2-3 ml per minut för patienter som väger 10 kg eller mer. För patienter som väger från 6 till mindre än 10 kg ska infusionshastigheten inte överskrida 2 ml per minut. **För patienter som väger mindre än 6 kg ska infusionshastigheten inte överskrida 1 ml per minut.**

Om du använder mer än en flaska Wilatepulver vid samma behandlingstillfälle kan samma injektionsset och spruta användas. Överföringssetet är endast för engångsbruk.

Icke använd produkt eller avfallsmaterial skall förstöras i enlighet med lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 IE: 45431
1000 IE: 45432

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

Datum för det första godkännandet: 02.08.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 25.08.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-26