

## 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

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää ihmisen von Willebrand -tekijää 1000 IU/10 ml.

\*von Willebrand -tekijän teho (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 teho määritetään Euroopan farmakopean kromogeenisellä menetelmällä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

### 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 dellä 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. Tarkoituksenmukaisen plasman FVIII:C-tason saavuttamiseen tarvittava tekijä VIII -annos lasketaan potilaan plasman FVIII:C-perustason perusteella. Kirurgisissa toimenpiteissä valmiste tulee antaa tunti ennen toimenpiteen alkua.

WILFACTIN-valmisteen aloitusannoksen on ehkä oltava 80 IU/kg, erityisesti von Willebrandin taudin tyyppiä 3 sairastavilla potilailla, joilla sopivan tason ylläpitäminen saattaa vaatia suurempia annoksia kuin muissa tyypeissä.

Elektiivisessä kirurgiassa WILFACTIN-hoito tulee aloittaa 12–24 tuntia ennen toimenpidettä, ja se tulee toistaa tunti ennen toimenpidettä. Tässä tapauksessa VIII-tekijää 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 yhden tai useiden päivien ajan soveltuvalla WILFACTIN-annoksella, 40–80 IU/kg päivässä yhtenä tai kahtena injektiona. Hoidon annostus ja kesto vaihtelevat potilaan kliinisen statuksen, vuodon tyyppin ja vakavuuden sekä VWF:RCo- ja FVIII:C-tasojen mukaan.

Kotihoito voidaan aloittaa lääkärin ohjeen mukaan erityisesti vähäisessä tai kohtalaisessa verenvuodossa.

- **Estolääkitys**

WILFACTIN-valmistetta voidaan käyttää potilaalle mukautettuina annoksina pitkäaikaisessa estohoidossa. WILFACTIN-annos 40–60 IU/kg annettuna 2–3 kertaa viikossa vähentää vuotokertojen määrää.

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

### ***Antotapa***

WILFACTIN on injektiokuiva-aine, joka liuotetaan käyttöhetkellä injektioneesteisiin käytettävään veteen kohdan 6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet, ohjeiden mukaan.

WILFACTIN-valmiste annetaan laskimoinjektiona kerta-annoksena välittömästi liuottamisen jälkeen. Enimmäisantonoisuus on neljä millilitraa minuutissa.

## **4.3. VASTA-AIHEET**

Yliherkkyys jollekin valmisteen aineelle.

## **4.4. VAROITUKSET JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT VAROTOIMET**

Verenvuotopotilaille suositellaan ensisijaisena hoitona FVIII-valmisteen antoa yhdessä sellaisen von Willebrand -tekijävalmisteen kanssa, jonka FVIII-pitoisuus on alhainen.

Kuten muidenkin laskimoon annettujen proteiinituotteiden kohdalla, yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Potilasta tulee seurata tarkasti koko infuusion ajan. Potilaalle tulee kertoa yliherkkyysreaktioista, joita ovat nokkosihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen laskeminen ja anafylaksi. Jos näitä oireita ilmenee, valmisteen antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Sokin ilmetessä tulee noudattaa normaalia sokin hoitokäytäntöä.

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.

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

Yksi WILFACTIN-injektiopullo (1000 IU) sisältää 0,3 mmol (6,9 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-tuotteilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

#### 4.6. RASKAUS JA IMETYS

WILFACTIN-valmisteen turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole arvioitu valvotuissa kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeet eivät riitä varmistamaan valmisteen turvallisuutta hedelmöittymisen, raskauden, alkion tai sikiön kehityksen tai lapsen syntymän aikaisen ja syntymän jälkeisen kehityksen aikana.

Tämän vuoksi WILFACTIN-valmistetta tulee antaa raskaana oleville ja imettäville von Willebrand -tekijän puutosta sairastaville naisille vain erityisen painavista syistä.

#### 4.7. VAIKUTUS AJOKYKYYN JA KONEIDEN KÄYTTÖKYKYYN

Vaikutuksia ajokykyyntä tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

#### 4.8. HAITTAVAIKUTUKSET

Yliherkkyyksireaktioita tai allergisia reaktioita (näihin saattaa kuulua angioedeemaa, infuusiokohdan polttelua ja pistelyä, vilunväristyksiä, punetumista, nokkosihottumaa, päänsärkyä, 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.

62 potilaalla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa inhibiittoreita ei havaittu yhdelläkään potilaista WILFACTIN-valmisteen annon jälkeen. Koehenkilöistä 23 sairasti tyypin 3 tautia.

Tromboottisten tapahtumien esiintymisriski on erityisesti sellaisilla potilailla, joilla on tunnettuja kliinisiä tai laboratorioriskitekijöitä.

Valmisteen infektio- ja turvallisuus, ks. kohta 4.4.

#### 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: Antihemorragininen valmiste: ihmisen von Willebrand -tekijä  
ATC-koodi: B02BD

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:

- VWF palauttaa verihiutaleiden kiinnittymiskyvyn verisuonen vauriokohdan endoteeliin (se sitoutuu sekä verisuonen endoteeliin että verihiutaleen kalvoon) ja mahdollistaa primaarin hemostaasin. Tämä näkyy vuotoajan lyhentymisenä. Tämä vaikutus ilmenee heti ja riippuu proteiinin polymerisaatiotasosta.
- VWF korjaa viiveellä tapahtumaan liittyvän tekijä VIII -vajauksen. Laskimoon annettuna VWF sitoutuu endogeeniseen FVIII-tekijään (jota potilaalla syntyy normaalisti) ja vakauttamalla tekijän estää sen nopeaa alenemista. 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 injektioiden aikana. FVIII:C-tekijää sisältävän VWF-valmisteen anto palauttaa FVIII:C-tason normaaliksi välittömästi ensimmäisen infuusion jälkeen.

### 5.2. FARMAKOKINETIIKKA

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

- Plasman huipputaso saavutetaan 30–60 minuutin kuluessa injektion jälkeen.
- Keskimääräinen palautuminen on 2,1 IU/dl/IU/kg injektiona.
- Puoliintumisaika on 8–14 tuntia, keskimääräinen puoliintumisaika on 12 tuntia.

FVIII-tason nousu tapahtuu progressiivisesti. Taso palautuu normaaliksi 6–12 tunnin kuluttua. FVIII-tason keskimääräinen nousu on kuusi prosenttia (IU/dl) tunnissa. Täten myös potilailla, joiden FVIII :C-alkutaso oli alle viisi prosenttia (IU/dl), FVIII :C-taso nousee noin 40 prosenttiin (IU/dl) kuuden tunnin kuluttua injektioista. Tämä taso säilyy 24 tunnin ajan.

### 5.3. PREKLIINISET TIEDOT TURVALLISUUDESTA

Von Willebrand -tekijä on normaali ihmisen plasman aine, joka toimii fysiologisen von Willebrand -tekijän tavoin. 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 kehittyvä 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, lukuun ottamatta plasmasta johdettua hyytymistekijää VIII sisältäviä valmisteita.

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

### **6.3. KESTOAIKA**

3 vuotta.

Mikrobiologisten syiden vuoksi valmiste on suositeltavaa käyttää välittömästi liuottamisen jälkeen. Valmisteen fysikaalis-kemiallinen pysyvyys on osoitettu 24 tunnin kuluttua 25 °C:n lämpötilassa.

### **6.4. SÄILYTYS**

Säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessa. Säilytä alle 25 °C. Suojattava valolta. Ei saa jäätyä.

### **6.5. PAKKAUSTYYPPI JA PAKKAUSKOKO (PAKKAUSKOOT)**

Injektiokuiva-aine injektio-pullossa (tyypin I lasi) + 10 ml liuotinta injektio-pullossa (tyypin II lasi) sekä liuottamiseen tarvittavat välineet, joihin sisältyvät steriloiva ilmanpoistoaukko ja suodatinneula - yhden kappaleen pakkaus.

## 6.6. ERITYISET VAROTOIMET HÄVITTÄMISELLE JA MUUT KÄSITTELYOHJEET

### *Liuottaminen:*

#### **Käytä voimassa olevia aseptisten toimenpiteiden ohjeita.**

- Ota injektiopullot (kuiva-aine ja liuotin) tarvittaessa huoneenlämpöön.
- Poista suojakorkki liuotinpullosta (injektionesteisiin käytettävä vesi) sekä kuiva-ainepullosta.
- Desinfioi kummankin tulpan pinta.
- Poista siirtolaitteesta läpinäkyvä suojuus ja paina esiin tullut neula kokonaan liuotinpullon tulpan keskiosan läpi kiertäen neulaa samanaikaisesti.
- Poista toinen suojuus siirtolaitteen toisesta päästä.
- Pidä injektiopulloja vaaka-asennossa (ilmastusneula ylöspäin osoittaen), paina neulan vapaana oleva pää nopeasti kuiva-ainepullon tulpan keskiosan läpi.
- Varmista, että neula pysyy koko ajan liuottimeen upotettuna, jotta tyhjiö ei häviä liian aikaisessa vaiheessa.
- Aseta yhteen liitetyt injektiopullot välittömästi pystyasentoon. Pidä samalla liuotinpullo aivan kuiva-ainepullon yläpuolella, jotta liuotin siirtyy kuiva-ainepulloon.
- Kun siirto tapahtuu, suuntaa liuotinsuihku siten, että se osuu kaikkialle kuiva-aineen pintaan. Varmista, että koko liuotinmäärä on siirtynyt.
- Tyhjiö häviää itsestään siirtovaiheen lopussa (steriili ilma).
- Irrota tyhjä injektiopullo (liuotin) ja siirtolaite.
- Liikuttele injektiopulloa varovasti pyörivin liikkein vaahdonmuodostuksen estämiseksi, kunnes kuiva-aine on liuennut täysin.

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

Käyttövalmiiksi saatettu tuote tulee tarkastaa visuaalisesti ennen antoa. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

### *Anto:*

- Vedä valmiste steriiliin ruiskuun pakkauksessa olevan suodatinneulan avulla
- Irrota neula ruiskusta ja vaihda tilalle laskimoneula tai epikraniaalinen neula.
- Poista ruiskusta ilma ja pistä neula suoneen sen jälkeen, kun olet desinfioinut ihon.
- Injisoi laskimoon kerta-annoksena heti valmiiksisaattamisen jälkeen enimmäisantonopeudella 4 ml/minuutti.

Käyttämättömät valmisteet ja jättemateriaali tulee hävittää paikallisten säädösten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

LFB BIOMEDICAMENTS  
3, avenue des Tropiques  
BP 305 - LES ULIS  
91958 Courtabœuf Cedex  
RANSKA

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20848

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.12.2008