

Wilate

M R F

Octapharma Nordic

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE VWF/1000 IE FVIII

(Lösningen är klar till svagt opaliserande)

von Willebrandfaktor och koagulationsfaktor VIII i kombination

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Koagulationsfaktor VIII, human

Von Willebrandfaktor, human

ATC-kod:

B02BD06

Läkemedel från Octapharma Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-12-05.

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).

Kontraindikationer

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

Dosering

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. Vanligen behövs 20-50 IE Wilate/kg kroppsvikt för att uppnå adekvat hemostas. Nivåerna av VWF:RCo och FVIII:C hos patienterna ökar därmed med cirka 30-100%.

En initial dos om 50-80 IE Wilate/kg kroppsvikt 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.

Pediatrisk population

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användningen av Wilate till barn yngre än 6 år.

Profylax mot blödning vid kirurgiska ingrepp eller svårt trauma:

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 ($\geq 60\%$) och FVIII:C-nivåer på ≥ 40 IE/dl ($\geq 40\%$) 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 laboratoriemässiga 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.

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 substitutionsbehandlingsens 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 företräddelsevis, 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.
	30 - 60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme under 3-4

Blödningens svårighetsgrad/Typ av operation	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingstid (dygn)
Mer uttalad hemartros, muskelblödning eller hematom		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> inkl. tandextraktion	30 - 60	Doseringsintervall 24 timmar, under minst 1 dygn till dess läkning uppnåtts.
<i>Större kirurgiskt ingrepp</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme till dess adekvat sårläkning 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.

Pediatrik 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 anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

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 rådas 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 tillverkningsprocessen. 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 laboratoriemässiga 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 välkänd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunglobuliner, riktade mot faktor VIIIs prokoagulantaktivitet, som mäts i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade testmetoden. 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 längre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med faktor VIII-läkemedel övervakas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om de förväntade plasmanivåerna av faktor VIII-aktivitet inte uppnås eller om blödningen inte kontrolleras med en lämplig dos, ska tester genomföras med avseende på förekomst av faktor VIII-inhibitorer. Behandling med faktor VIII är kanske inte effektiv för patienter med höga nivåer av inhibitorer, och andra

behandlingsalternativ bör övervägas. Övervakning av sådana patienter ska ske under ledning av läkare med erfarenhet av vård 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).

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

Interaktioner

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

Graviditet

von Willebrands sjukdom

Erfarenhet av behandling av gravida kvinnor saknas.

Wilate ska endast ges till gravida 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. Wilate ska därför endast användas under graviditet när klar indikation föreligger.

Amning

von Willebrands sjukdom

Erfarenhet av behandling av ammande kvinnor saknas.

Wilate ska endast ges till ammande kvinnor med VWF-brist på klar indikation.

Hemofili A

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

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur har inte genomförts med VWF/FVIII.

Trafik

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

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,

nässel–utslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över brös–tet, 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 laboriemässiga 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 Farmakodynamik. 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 Varningar och försiktighet.

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 Anafylaktisk chock	Mindre vanliga Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Bröstsmärta	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande faktor VIII-antikroppar	

	Inhiberande von Willebrand-antikroppar	Mindre vanliga (PTP)* Mycket vanliga (PUP)* Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Hosta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Ingen känd frekvens
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 Varningar och försiktighet 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 till:

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

Överdoser

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

Farmakodynamik

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 trombocyters 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 Willebrandfaktor i 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 eller 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.

Farmakokinetik

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 med alla typer av von Willebrands sjukdom erhöles följande resultat:

	VWS alla typer					VWS typ 1					VWS typ 2					VWS typ 3				
Parameter	N	M med el	SD	MI N	M ax .	N	M med el	SD	MI n.	M ax .	N	M med el	SD	MI n.	M ax .	N	M med el	SD	MI n.	M ax .
Recovery (%)	24	1.56	0.48	0.90	2.93	2	1.19	0.07	1.14	1.24	5	1.83	0.86	0.98	2.93	17	1.52	0.32	0.90	2.24

	VWS alla typer					VWS typ 1					VWS typ 2					VWS typ 3				
/IE /k g)																				
AU C (0-i nf) (t* %)	23	19	96	59	48	2	20	51	17	24	5	29	13	15	48	16	16	62	59	26
		81	0	3	31		62	0	01	23		71	83	11	31		62	2	3	06
T 1/ 2 (t)	24	23	12	7.	58	2	39	18	26	52	5	34	16	17	58	17	18	6.	7.	30
		.3	.6	4	.4		.7	.3	.7	.7		.9		.5	.4			2	4	.5
M RT (t)	24	33	19	10	89	2	53	25	35	71	5	53	24	27	89	17	24	8.	10	37
		.1		.1	.7		.6	.9	.3	.9		.5	.6	.8	.7		.7	5	.1	.7
Cl ea ra nc e (m L/t /k g)	24	3.	1.	0.	7.	2	2.	0.	2.	3.	5	1.	1.	0.	3.	17	3.	1.	1.	7.
		29	67	91	41		66	85	06	27		95	02	91	31		76	69	83	41

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

Hemofili A

Faktor VIII (från konzentratet) 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 m L/t/kg	FVIII:C 3.37	0.86	FVIII:C 3.24	1.04

AUC = area under the curve, MRT = Mean residence time, SD = standardavvikelse

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

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).

Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumklorid, glycin, sackaros, natriumcitrat och kalciumklorid

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

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).

Miljöpåverkan

Koagulationsfaktor VIII, human

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Von Willebrandfaktor, human

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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.

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.

Särskilda anvisningar för destruktion

- 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.

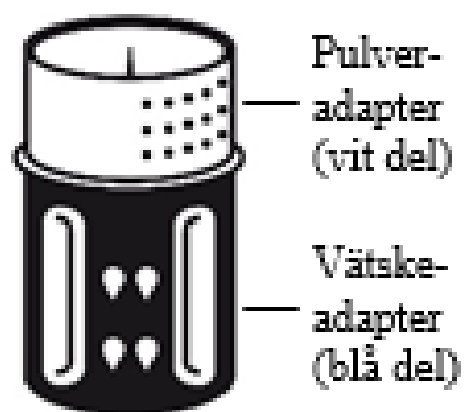


Fig. 1



Fig. 2

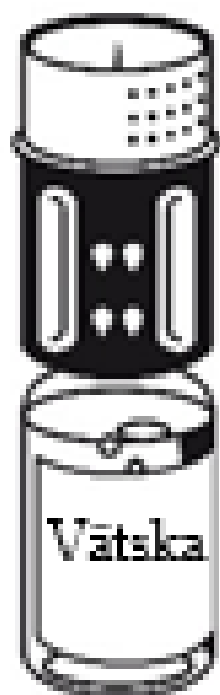


Fig. 3

4. Placera injektionsflaskan med pulvret på en plan yta och håll den stadigt. Ta injektionsflaskan med spädningsvätska med det anslutna överföringssettet 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.

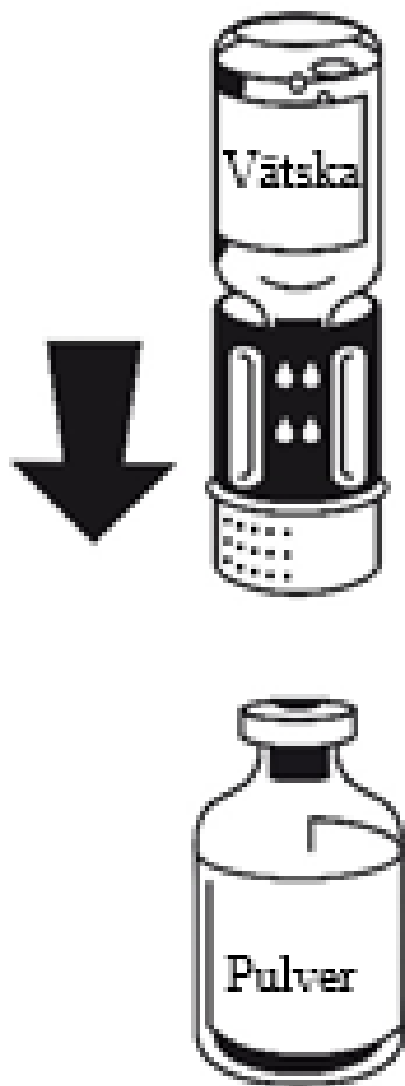


Fig. 4

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 överföringssettet i två delar (Fig 5). Då

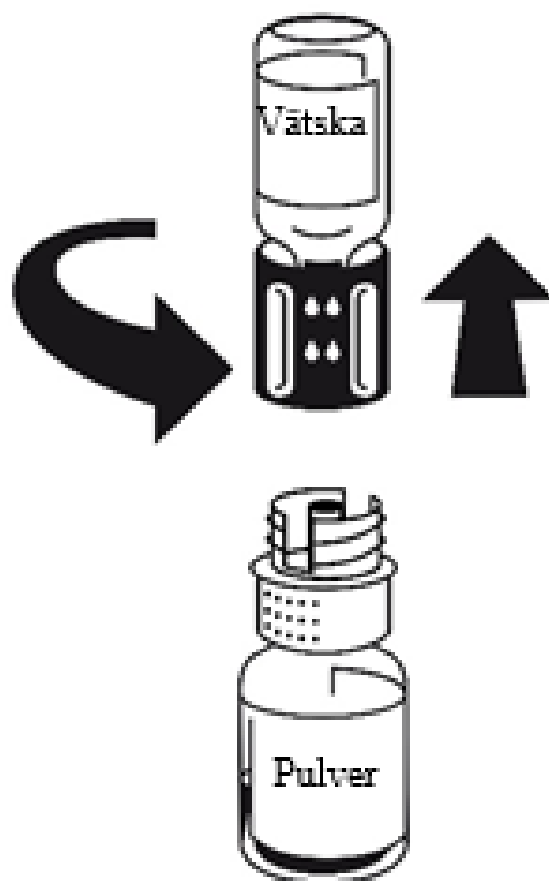


Fig. 5

försvinner skummet.

Kassera vätskeflaskan med den blå delen av överföringssetet fastsatt.

Anvisningar för injektion:

Som en försiktighetsåtgärd ska din puls tas före och under injektion en. 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 opaliserande. 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.

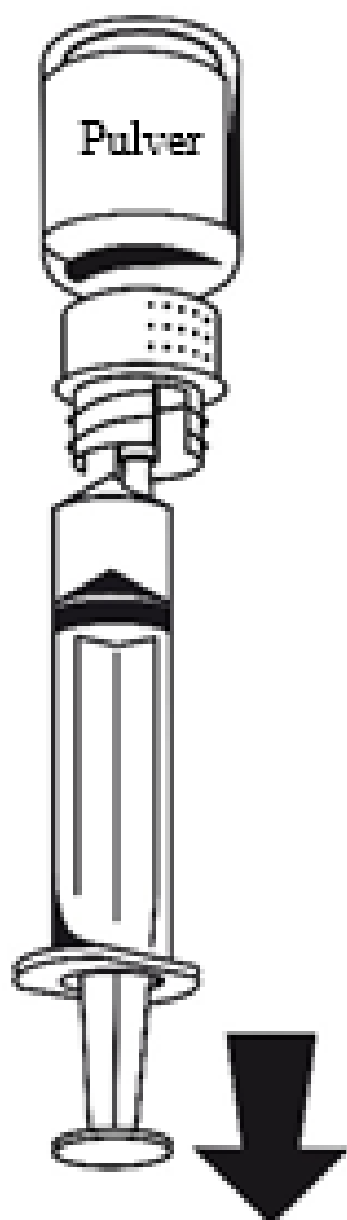


Fig. 6

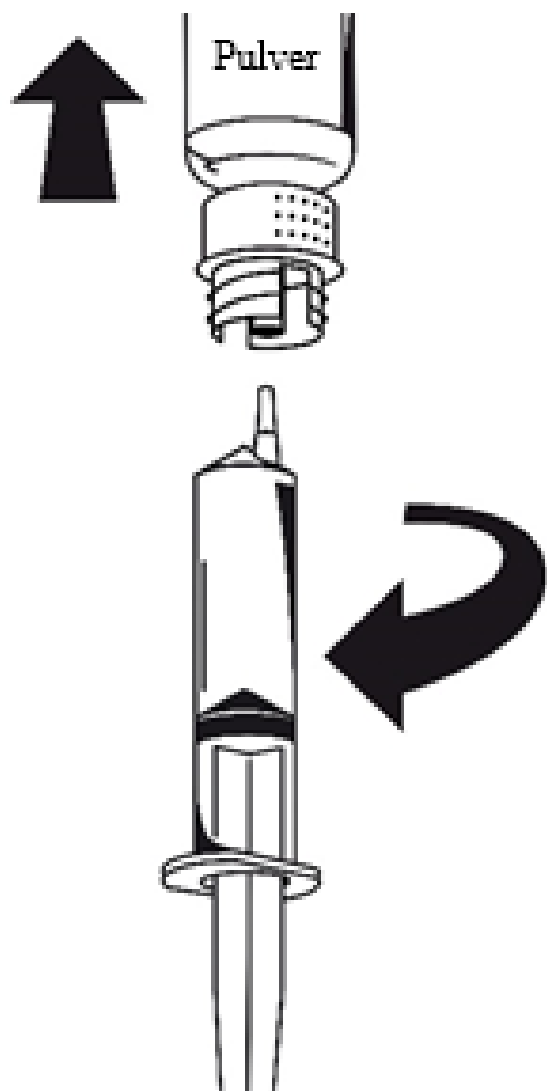


Fig. 7

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.

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 ska förstöras i enlighet med lokala föreskrifter.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

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

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE VWF/1000 IE

FVIII Lösningen är klar till svagt opaliserande

1 styck injektionsflaska, 6467:06, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE VWF/500 IE

FVIII Lösningen är klar till svagt opaliserande

1 styck injektionsflaska, 3257:66, F, Övriga förskrivare: tandläkare