

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Wilate 500, 500 RÜ VWF/500 RÜ FVIII, süstelahuse pulber ja lahusti
Wilate 1000, 1000 RÜ VWF/1000 RÜ FVIII, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Wilate väljastatakse süstelahuse pulbri ja lahustina. Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ/1000 RÜ inimese von Willebrandi faktorit (VWF) ja inimese VIII hüübimisfaktorit (FVIII).

Pärast lahustamist 5 ml/10 ml süsteveega, milles on 0,1% polüsorbaati 80, sisaldab preparaat inimese von Willebrandi faktorit ligikaudu 100 RÜ/ml.

Wilate spetsiifiline aktiivsus on ≥ 67 RÜ VWF:RCo/mg valgu kohta.

VWF toime tugevust mõõdetakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ) vastavalt ristotsetiini kofaktori aktiivsusele (VWF:RCo), võrreldes von Willebrandi faktori kontsentradi rahvusvahelise standardiga (WHO).

Pärast lahustamist 5 ml/10 ml süsteveega, milles on 0,1% polüsorbaati 80, sisaldab preparaat inimese VIII hüübimisfaktorit ligikaudu 100 RÜ/ml.

Toime tugevust väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), mõõdetuna Euroopa Farmakopöa kromogeense analüüsi abil. Wilate spetsiifiline aktiivsus on ≥ 67 RÜ FVIII:C/mg valgu kohta.

Valmistatud inimdoonorite vereplasmast.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Wilate 500: 11,7 mg naatriumi manustamiskõlblikuks muudetud lahuse milliliitris (58,7 mg naatriumi viaalis).

Wilate 1000: 11,7 mg naatriumi manustamiskõlblikuks muudetud lahuse milliliitris (117,3 mg naatriumi viaalis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Süstelahuse pulber on külmkuivatatud valge või kahvatukollane pulber või rabe tükk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Von Willebrandi tõbi (VWD)

Hemorraagia või kirurgilise verejooksu ennetamine ja ravi von Willebrandi tõve korral, kui ravi ainult desmopressiiniga (DDAVP) on ebatõhus või vastunäidustatud.

A-hemofiilia

Verejooksude ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII faktori puudulikkus) patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada hüübivushäirete ravis kogenud arsti järelevalve all. Preparaat on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ning manustada tuleb viaali kogu sisu. Juhul kui viaali jääb mingi kogus ravimit, tuleb see hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Von Willebrandi tõbi (VWD)

VWF:RCo ja FVIII:C suhe on 1:1. 1 RÜ VWF:RCo ja FVIII:C kehakaalu kg kohta suurendab tavaliselt vastava valguga normaalset aktiivsust vereplasmas 1,5%...2% võrra. Tavaliselt on piisava hemostaasi saavutamiseks vajalik Wilate annus ligikaudu 20...50 RÜ/kg kehakaalu kohta. See tõstab VWF:RCo ja FVIII:C patsientidel ligikaudu 30%...100%.

Wilate algannusena võib osutada vajalikuks 50...80 RÜ/kg, eriti 3. tüüpi von Willebrandi haigust põdevatel patsientidel, sest neil võib piisava taseme säilitamine vereplasmas nõuda suuremaid annuseid kui teist tüüpi VWD puhul.

Lapsed

Andmed on ebapiisavad, et soovitada Wilate't lastele vanuses kuni 6 aastat.

Verejooksu profülaktika kirurgilise protseduuri või raske trauma puhul:

Verejooksu vältimiseks kirurgilise operatsiooni korral tuleb Wilate't manustada 1...2 tundi enne kirurgilise protseduuri algust. Tuleb saavutada VWF:RCo tase ≥ 60 RÜ/dl ($\geq 60\%$) ja FVIII:C tase ≥ 40 RÜ/dl ($\geq 40\%$).

Sobiv annus tuleb uuesti manustada ravi iga 12...24 tunni järel. Annuse suurus ja ravi kestus olenevad patsiendi kliinilisest seisundist, verejooksu tüübist ja raskusastmest ja nii VWF:RCo kui FVIII:C tasemetest.

Patsientidel, kes saavad FVIII sisaldavaid VWF preparaate, tuleb jälgida FVIII:C taset vereplasmas, avastamaks püsivat ülemäärast FVIII:C taset vereplasmas, mis võib suurendada tromboosijuhude riski – eriti neil patsientidel, kellel on teada kliinilised või laboratoorsed riskifaktorid. Juhul kui täheldatakse ülemäärast FVIII:C taset vereplasmas, tuleb kaalutleda annuse vähendamist ja/või pikemaid annustamisintervalle või vähese FVIII-sisaldusega VWF preparaadi kasutamist.

Profülaktika:

Pikaajaliseks verejooksude profülaktikaks VWD-patsientidel tuleb manustada annuseid 20...40 RÜ/kg 2 või 3 korda nädalas. Mõningatel juhtudel (nt seedetrakti verejooksuga patsiendid) võivad vajalikuks osutada suuremad annused.

A-hemofiilia

Ravi jälgimine

Ravi käigus on manustatava annuse ja kordusinfusioonide sageduse määramisel soovitatav juhendada asjakohaselt määratud VIII faktori sisaldusest. Individuaalsete patsientide ravivastus VIII faktorile võib varieeruda erineva eritumise või erineva poolväärtusajana. Ala- ja ülekaalulistel patsientidel võib vajalikuks osutada kehakaalul põhinev annuse kohandamine. Eriti suuremate kirurgiliste interventsioonide korral on asendusravi täpne monitoorimine hüübivusuuringuga (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) asendamatu.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus olenevad VIII faktori puudulikkuse raskusastmest, verejooksu lokaliseerimisest ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatava VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), mis on seotud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) kehtiva standardiga VIII faktori preparaatide kontsentradi kohta. VIII faktori aktiivsust vereplasmas väljendatakse kas protsendina (inimese

normaalse vereplasma suhtes) või eelistatult rahvusvahelistes ühikutes (vereplasma VIII faktori sisaldus rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII faktori kogusele ühes ml normaalses inimese vereplasma.

Vajadusel ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvestamine põhineb empiirilisel leiul, et VIII faktori 1 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta tõstab taset vereplasma 1,5%...2% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil:

$$\text{Vajalikud ühikud} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII faktori tõus (\%)} (\text{RÜ/dl}) \times 0,5 \text{ RÜ/kg}$$

Manustatav kogus ja manustamise sagedus peavad alati olema orienteeritud kliinilisele efektiivsusele individuaalsel juhul. Järgmiste hemorraagiajuhtumite korral ei tohi VIII faktori aktiivsus antud perioodil langeda allapoole antud aktiivsustaset vereplasma (väljendatuna kas % või RÜ/dl).

Veritsusepisoodide ja kirurgiliste protseduuride puhul võib annustamisel juhinduda järgnevast tabelist.

Verejooksu aste/ Kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik VIII faktori tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ Ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varajane hemartroos, lihasveritsus või suu limaskesta veritsus	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millega kaasnes valu, on taandunud või on saanud paranemine.
Ulatuslikum hemartroos, lihasveritsus või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva jooksul, kuni valu ja äge funktsioonihäire on taandunud.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni oht on möödunud.
Kirurgilised protseduurid		
Väiksemad kirurgilised protseduurid, sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 ööpäev, kuni on saanud paranemine.
Suuremad kirurgilised protseduurid	80...100 (pre- ja postoperatiivselt)	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, saavutamaks VIII faktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika:

Verejooksude pikaajaliseks profülaktikaks raske A-hemofiiliaga patsientidel on VIII faktori tavaannused 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevaste intervallidega. Mõnedel juhtudel – eriti noorematel patsientidel – võivad vajalikuks osutada lühemad annustamisintervallid või suuremad annused.

Püsiinfusioon:

Enne kirurgilist operatsiooni tuleb teostada farmakokineetiline analüüs, et hinnata kliirensit. Esialgse infusioonikiiruse võib arvestada järgmiselt:

$$\text{Infusiooni kiirus (RÜ/kg/h)} = \text{kliirens (ml/kg/h)} \times \text{soovitud tasakaalukontsentratsioon (RÜ/ml)}$$

Pärast püsiinfusiooni esimest 24 tundi tuleb kliirens iga päev uuesti arvestada, kasutades tasakaaluseisundi valemit mõõdetud taseme ja teadaoleva infusioonikiirusega.

Lapsed

Andmed on ebapiisavad, et soovitada Wilate't A-hemofiilia raviks lastel vanuses kuni 6 aastat.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Süste- või infusioonikiirus ei tohi ületada 2...3 ml minutis.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi nimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

Ülitundlikkus

Wilate võib põhjustada allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Ravim sisaldab inimvalgu jääke, mis ei ole VIII faktor. Patsientidele tuleb soovitada lõpetada kohe ravimi manustamine ja võtta ühendust oma arstiga, kui tekkivad ülitundlikkussümptomid.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest sümptomitest, mille hulka kuuluvad nahalööve, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, hingeldus, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada tavapärasest šokiravi.

Haigustekitajad

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardseteks meetmeteks on doonorite selekteerimine, individuaalsete vereannetuste ja kogutud vereplasma skriining spetsiifiliste infektsioonimarkerite osas ja efektiivsete tootmisvõtete rakendamine viiruste inaktiveerimiseks/kõrvaldamiseks.

Vaatamata sellele ei saa täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekandumise võimalust, kui manustatakse inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaate. See kehtib ka teadmata või vähetuntud viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Kasutatavaid meetmeid peetakse efektiivseks ümbrisega viiruste nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) ning ümbriseta A-hepatiidi viiruse suhtes. Kasutatavad meetmed võivad omada vähest väärtust ümbriseta viiruste nagu parvoviirus B19 suhtes.

Parvoviirus B19 infektsioon võib olla tõsine rasedatel (looteinfektsioon) ja immuunpuudulikkuse või suurenenud erütropoesiga (nt hemolüütiline aneemia) isikutel.

Patsientide puhul, kes saavad regulaarselt/korduvalt inimvereplasmast toodetud VWF/VIII faktori kontsentrataate, tuleb kaaluda asjakohast vaktsineerimist (A- ja B-hepatiit).

Wilate igakordsel manustamisel patsiendile on tungivalt soovitatav registreerida preparaadi nimetus ja partii number, et säiliks seos patsiendi ja ravimipartii vahel.

Von Willebrandi tõbi (VWD)

Trombembooliad

Kasutades FVIII sisaldavat VWF preparaati, peab raviarst olema teadlik sellest, et jätkuv ravi võib põhjustada liigset FVIII:C tõusu. FVIII sisaldavaid VWF preparaate saavatel patsientidel tuleb jälgida FVIII:C taset vereplasmas, vältimaks püsivalt ülemäärast FVIII:C taset vereplasmas, mis võib suurendada tromboosijuhtumite riski.

FVIII sisaldavate VWF preparaatide kasutamise kaasaegsena tromboosijuhtumite risk, eriti teadaolevate kliiniliste või laboratoorsete riskifaktoritega patsientidel. Seega tuleb riskipatsiente jälgida tromboosi varajaste sümptomite osas. Vastavalt kehtivatele soovitudele tuleb alustada venoosse trombemboolia profülaktikat.

Inhibiitorid

Eriti 3. tüüpi VWD-ga patsientidel võivad areneda VWF neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Kui oodatud VWF:RCo aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsus ei allu piisavale annusele, tuleb määrata VWF inhibiitorite olemasolu. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VWF ravi osutada ebaefektiivseks ning tuleb kaalutleda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peab suunama arst, kellel on kogemusi hemostaatiliste häiretega patsientide ravis.

A-hemofiilia

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus.

Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta (tiiter), mis määratakse modifitseeritud uuringuga. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim esimesel 50 ravipäeval, kuid kestab kogu elu, avaldades aeg-ajalt.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliselt ja laboratoorsete analüüside abil.

Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitorite kõrge tiitriga patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliseid patsiente peavad ravima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib asendusravi FVIII-ga suurendada kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeriski.

Kateetri seotud tüsistused

Tsentraalse veenikateetri paigaldamise vajaduse korral tuleb arvestada sellega seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, baktereemia ja kateetri paigalduskoha tromboosi tekkeriskiga.

Ravimpreparaat, milles on 500 RÜ VWF ja FVIII sisaldab kuni 58,7 mg naatriumi ühes viaalis ja ravimpreparaat, milles on 1000 RÜ VWF ja FVIII sisaldab kuni 117,3 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne vastavalt 2,94% ja 5,87% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kohalduvad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese VIII hüübimisfaktori koostoimetest teiste ravimpreparaatidega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VWF/VIII faktori mõju reproduksioonile ei ole loomadel uuritud.

Von Willebrandi tõbi (VWD)

Rasedate või imetavate naiste ravi kohta ei ole kogemusi.

Wilate't tohib manustada rasedatele või imetavatele VWF puudulikkusega naistele ainult rangetel näidustustel, võttes arvesse, et sünnitus kutsub neil patsientidel esile veritsusjuhtumite riski suurenemise.

A-hemofiilia

A-hemofiiliat esineb naistel harva, mistõttu puudub kogemus ravi kohta raseduse ja imetamise perioodil. Seega tohib Wilate't kasutada raseduse ja imetamise ajal ainult rangetel näidustustel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Wilate ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Harva on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (mille hulka võivad kuuluda angioödem, kipitus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, nahaõhetus, generaliseerunud urtikaaria, erüteem, pruritus, lööve, peavalu, nahalööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rindkeres, düspnoe, kirvendus, oksendamine, hingeldus), mis võivad üksikutel juhtudel areneda raskeks anafülaksiaks (sh šokk).

Von Willebrandi tõbi (VWD)

VWD põdevatel, eriti selle haiguse 3. tüübiga patsientidel võivad väga harva areneda neutraliseerivad antikehad VWF vastu. Selliste inhibiitorite teke võib manifesteeruda ebaadekvaatse kliinilise vastusena. Nende antikehade teke on lähedalt seotud anafülaktiliste reaktsioonidega. Seetõttu tuleb anafülaktiliste reaktsioonidega patsientidel hinnata inhibiitori olemasolu.

Kõigil sellistel juhtudel soovitatakse ühendust võtta spetsialiseerunud hemofiiliakeskusega.

Wilate kliinilistes uuringutes ega turuletulekujärgse kogemusena ei ole siiani teatatud ühestki von Willebrandi faktori inhibiitorite tekke juhust.

Esineb tromboosijuhtumite risk, eriti teadaolevate kliiniliste või laboratoorsete riskifaktoritega patsientidel. Vastavalt kehtivatele soovitudele tuleb alustada venoosse trombemboolia profülaktikat.

FVIII sisaldavaid VWF preparaate saavatel patsientidel võib püsivalt ülemäärane FVIII:C tase vereplasmas suurendada tromboosijuhtumite riski.

A-hemofiilia

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, k.a Wilate, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid), vt lõik 5.1. Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Ohutusteavet ülekantavate haigusetekiitajate suhtes vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmises tabelis on esitatud ülevaade kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimetest, mis on rühmitatud MedDRA organsüsteemi klassi (SOC, *system organ class*), eelistermini ja esinemissageduse järgi.

Kokkuleppelised sagedusmääratlused on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedusmääratlus on „Teadmata“.

MedDRA organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus Anafülaktiline šokk	Aeg-ajalt Väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Valu rindkeres	Aeg-ajalt Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII faktori inhibeerimine Von Willebrandi faktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP)* Väga sage (PUP)* Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pöörítustunne	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Teadmata

*Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid, PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldusi vt. lõik 4.4

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimese VWF või VIII faktori üleannustamise sümptomitest ei ole teatatud. Suure üleannuse puhul võib esineda trombembooliat.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, vere hüübimisfaktorid, von Willebrandi faktori ja VIII hüübimisfaktori kombinatsioon.

ATC-kood: B02BD06

Von Willebrandi tõbi (VWD)

VWF (kontsentraadist) on normaalne inimvereplasma koostisosa ning toimib samuti nagu endogeenne VWF.

VWF manustamine võimaldab korrigeerida hemostaatilisi kõrvalekaldeid, mis esinevad VWF puudulikkusega (VWD) patsientidel, kahel tasemel:

- VWF taastab trombotsüütide kleepumise veresoonte subendoteelile soone kahjustuse kohas (sest VWF seondub nii veresoone subendoteeli kui trombotsüütide membraaniga), kindlustades primaarse hemostaasi, mida näitab veritsusaja lühenemine. See toime saabub otsekohe ning oleneb teadaolevalt suurel määral valgu polümerisatsioonitasemest.
- VWF põhjustab sellega seonduva VIII faktori puudulikkuse hilinenud korrigeerimise. Pärast veenisest manustamist seob VWF endogeenset VIII faktorit (mida patsient normaalselt produtseerib) ja selle faktori stabiliseerimise kaudu väldib selle kiiret degradatsiooni. Seetõttu taastab puhta VWF (VWF preparaati madala VIII faktori tasemega) manustamine sekundaarse toimega VIII faktori:C normaalse taseme pärast esimest infusiooni. VIII faktorit sisaldava VWF preparaadi manustamine taastab VIII faktori:C normaalse taseme kohe pärast esimest infusiooni.

Lisaks VWF rollile VIII faktorit kaitsva valguna, vahendab trombotsüütide kleepumist veresoonte vigastuse kohtadele ning soodustab trombotsüütide agregatsiooni.

A-hemofiilia

VIII faktori / von Willebrandi faktori kombinatsioon koosneb kahest molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor), millel on erinevad füsioloogilised funktsioonid. Manustatuna hemofiiliaga patsiendile, seondub VIII faktor vereringes von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktorikaasfaktorina, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Seejärel konverteerib trombiin fibrinogeeni fibriniks ning verekämp võib moodustuda.

A-hemofiilia on sugukromosoom-liiteline pärilik vere hüübivushäire, mis on tingitud madalast VIII faktori:C tasemest ning mille tulemuseks on profuussed verejooksud liigestes, lihastes või siseorganites, kas spontaanselt või õnnetusjuhtumist või kirurgilisest operatsioonist põhjustatud trauma tulemusena. Asendusravi abil tõuseb VIII faktori tase vereplasmas, mis võimaldab ajutiselt korrigeerida faktori puudulikkust ja veritsuskalduvust.

Aastane verejooksu määr ei ole võrreldav erinevate faktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute lõikes.

Lisaks sellele, et von Willebrandi faktor on VIII faktorit kaitsev valk, vahendab see ka trombotsüütide adhesiooni vaskulaarse vigastuse kohtadele ning mängib rolli trombotsüütide agregatsioonis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Von Willebrandi tõbi (VWD)

VWF (kontsentratsioonist) on normaalne inimvereplasma koostisosa ning toimib samuti nagu endogeenne VWF.

Kolme farmakokineetilise uuringu metaanalüüsis, mis hõlmas 24 hinnatavat patsienti igat tüüpi VWD-ga, saadi järgmised tulemused:

Parameeter	Kõik VWD tüübid					1. tüüpi VWD					2. tüüpi VWD					3. tüüpi VWD				
	N	Keskm.	SD	Min.	Max.	N	Keskm.	SD	Min.	Max.	N	Keskm.	SD	Min.	Max.	N	Keskm.	SD	Min.	Max.
Taastumine (%/RÜ/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC (0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Kliirens (ml/h/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

Selgitus: AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; MRT = keskmine püsimisaeg

A-hemofilia

VIII faktor (kontsentraadist) on normaalne inimvereplasma koostisosa ning toimib samuti nagu endogeenne VIII faktor. Pärast preparaadi süstimist jääb ligikaudu kaks kolmandikku kuni kolmveerand VIII faktorist vereringesse. Vereplasmas saavutatav VIII faktori:C tase peaks olema vahemikus 80%...120% prognoositavast VIII faktori:C tasemest.

VIII faktori:C väheneb kahefaasiliselt eksponentsiaalselt. Algfaasis toimub jaotumine intravaskulaarse ja teiste kambrite (kehavedelike) vahel vereplasma eliminatsiooni poolväärtusajaga 3...6 tundi. Järgmises, aeglasemas faasis on poolväärtusaeg 8...18 tundi, keskmiselt 15 tundi. See vastab tõelisele bioloogilisele poolväärtusajale.

Järgnevaid tulemusi täheldati ühes kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 12 patsienti (kromogeenne mõõtmismeetod, kahekordne mõõtmine):

Parameeter	Lähtevisiit		6. kuu visiit	
	Keskmine	SH	Keskmine	SH
Paranemine %/RÜ/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * h/RÜ/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Poolväärtusaeg (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (h)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Kliirens ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Selgitus: AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; MRT keskmine püsimisaeg; SH = standardhälve

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Wilate's sisalduvad VWF ja FVIII on normaalsed inimvereplasma koostisosad ning toimivad samuti nagu endogeenne VWF/FVIII/.

Nende ainete manustamine katseloomadele tavapäraste ohutusuringute jaoks ei annaks kasulikku teavet lisaks olemasolevale kliinilisele kogemusele ja ei ole seetõttu nõutav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:
naatriumkloriid,
glütsiin,
sahharoos,
naatriumtsitraat,
kaltsiumkloriid.

Lahusti:
süstevesi, mis sisaldab 0,1% polüsorbaat 80.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit segada teiste ravimpreparaatidega ega manustada samaaegselt teiste veenisistest preparaatidega samas infusioonisüsteemis.

Kasutada võib ainult kaasasolevaid süste-/infusioonisüsteeme, sest ravi võib ebaõnnestuda VIII faktori/von Willebrandi faktori adsorptsiooni tõttu mõne süste-/infusiooniseadme sisemistele pindadele.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Valmislahuse stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25° C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pulbri ja lahusti viaalid külmkapis (2°C...8°C). Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Preparaati võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) 2 kuu jooksul. Sellisel juhul aegub kõlblikkusaeg 2 kuud pärast seda, kui preparaat on esimest korda külmkapist välja võetud. Patsient peab märkima välispakendile uue kõlblikkusaja. Valmislahust tohib kasutada ainult ühel korral. Ülejäänud lahus tuleb hävitada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt. lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurused:

Wilate 500, 500 RÜ VWF ja 500 RÜ FVIII

1 pakend sisaldab:

1 pulbriviaal: I tüüpi klaasist, suletud korgiga (broombutüülkumm) ja kattega, millel on ärarebitav kaas.

1 lahustiviaal (5 ml süstevett, mis sisaldab 0,1% polüsorbaat 80): I tüüpi klaasist, suletud korgiga (halobutüülkumm) ja kattega, millel on ärarebitav kaas.

1 abivahendite pakk meditsiiniseadmetega (1 ühekordne süstal, 1 ülekandekomplekt (Mix2Vial™), 1 infusioonisüsteem).

2 alkoholiga immutatud puhastuslapikest.

Wilate 1000, 1000 RÜ VWF ja 1000 RÜ FVIII

1 pakend sisaldab:

1 pulbriviaal: I tüüpi klaasist, suletud korgiga (broombutüülkumm) ja kattega, millel on ärarebitav kaas.

1 lahustiviaal (10 ml süstevett, mis sisaldab 0,1% polüsorbaat 80): I tüüpi klaasist, suletud korgiga (halobutüülkumm) ja kattega, millel on ärarebitav kaas.

1 abivahendite pakk meditsiiniseadmetega (1 ühekordne süstal, 1 ülekandekomplekt (Mix2Vial™), 1 infusioonisüsteem).

2 alkoholiga immutatud puhastuslapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

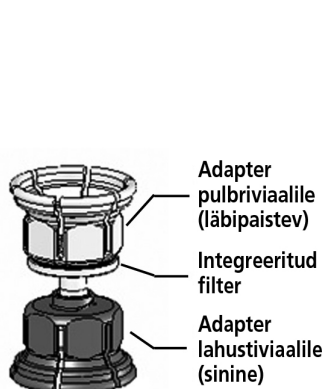
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Lugege kogu juhust ja järgige seda hoolikalt!
- Ärge kasutage Wilate't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendile.
- Alljärgnevalt kirjeldatud protseduuri vältel peab säilitama steriilsust!
- Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse osas.
- Lahus peab olema selge või kergelt kütlev. Ärge kasutage lahust, mis on hägune või sisaldab osakesi.

- Valmis süstelahus tuleb kohe ära kasutada, et vältida mikroobset saastumist.
- Kasutage ainult kaasasolevat manustamiskomplekti. Teiste süste-/infusioonivahendite kasutamine võib põhjustada täiendavaid riske ja ravi ebaõnnestumist.

Juhised süstelahuse valmistamiseks

1. Ärge kasutage ravimit, mis on äsja külmkapist võetud. Laske lahustil ja pulbril avamata viaalides soojeneda toatemperatuurini.
2. Eemaldage kaaned pulbriviaalilt ja lahustiviaalilt ning desinfitseerige kummikorgid ühega kaasasolevatest alkoholilapikestest.
3. Mix2Vial™ on kujutatud joonisel 1. Asetage lahustiviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke Mix2Vial™ ja pöörake sinine ots allapoole. Asetage Mix2Vial™ sinine osa lahustiviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonised 2 ja 3).



Joon. 1



Joon. 2



Joon. 3

4. Asetage pulbriviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke lahustiviaal koos sellele kinnitatud Mix2Vial™-ga ja pöörake lahustiviaal põhjaga ülespidi. Asetage Mix2Vial™ läbipaistev osa pulbriviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonis 4). Lahusti voolab ise pulbriviaali.



Joon. 4

5. Jättes mõlemad viaalid kinnitatuks, keerutage õrnalt pulbriviali kuni pulber on lahustunud. Lahustumine kestab toatemperatuuril vähem kui 10 minutit. Valmistamise käigus võib moodustuda pisut vahtu. Keerake Mix2Vial™ kahes eri osas lahti (Joonis 5). Vaht kaob.

Kõrvaldage tühi lahustivial koos sellele kinnituva Mix2Vial™ sinise osaga.

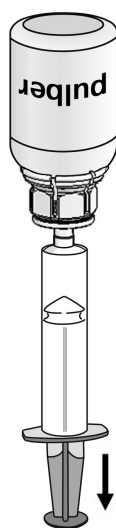


Joon. 5

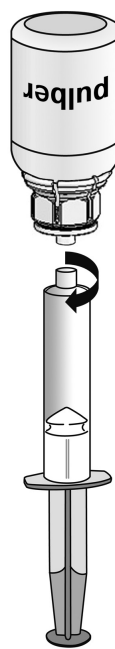
Süstimisjuhised

Ettevaatusabinõuna peab patsiendil mõõtma pulsisagedust enne manustamist ja süstimise ajal. Kui pulsisagedus tõuseb märgatavalt, tuleb süstimiskiirust aeglustada või peatada manustamine lühikeseks ajaks.

1. Kinnitage süstal Mix2Vial™ läbipaistva osa külge. Keerake vialal põhjaga ülespidi ja tõmmake lahus süstlasse (Joonis 6). Süstlas olev lahus peab olema selge või kergelt pärlendav. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, fikseerige kindlalt süstlakolb (hoides süstalt suunaga alla) ja eemaldage süstal Mix2Vial™ küljest (Joonis 7). Kõrvaldage tühi vialal koos sellele kinnituva Mix2Vial™ läbipaistva osaga.



Joon. 6



Joon. 7

2. Puhastage valitud süstekoht teise kaasasoleva alkoholilapikesega.
3. Kinnitage kaasasolev süstenõel süstla külge.

4. Punkteerige süstenõelaga valitud veeni. Kui te kasutate žgutti veeni esiletoomiseks, siis eemaldage žgutt enne, kui hakkate Wilate't süstima.
Verd ei tohi voolata süstlasse, sest võivad tekkida fibriinhüübed.
5. Süstige lahus veeni aeglaselt, mitte kiiremini kui 2...3 ml/min.

Kui te kasutate manustamiskorra kohta rohkem kui ühte Wilate viaali, võite kasutada sama süstalt ja süstenõela. Mix2VialTM on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Wilate 500:777012
Wilate 1000: 776912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020