

# 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 on toodetud inimdoonoritelt kogutud vereplasmast ja väljastatakse süstelahuse pulbri ja lahustina. Süstelahuse pulbri vial 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  $\geq 67$  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.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Süstelahuse pulber on külmuivatatud 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 viali kogu sisu. Juhul kui vial 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 valgu normaalset aktiivsust plasmas 1,5%...2% võrra. Tavaliselt on piisava hemostaasi saavutamiseks vajalik ligikaudu 20...50 RÜ/kehakaalu kg Wilate't. 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 alla 6 eluaasta.

### *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  $\geq 60$  RÜ/dl ( $\geq 60\%$ ) ja FVIII:C tase  $\geq 40$  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 plasmas, avastamaks püsivat ülemäärast FVIII:C plasmataset, mis võib suurendada trombootiliste juhtumite 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 pikemaajast 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

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

Manustatava FVIII ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), mis on seotud kehtiva WHO standardiga FVIII preparaatide kohta. FVIII aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (inimese normaalse plasma suhtes) või toimeühikutes (plasma FVIII sisalduse rahvusvahelise standardi suhtes).

FVIII aktiivsuse üks RÜ vastab FVIII kogusele ühes ml normaalses inimese plasmas.

### *Vajadusel ravi*

FVIII vajaliku annuse arvestamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 RÜ FVIII:C/kg tõstab taset vereplasmas 1,5%...2% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil:

**Vajalikud RÜ = kehakaal (kg) x soovitud FVIII tõus (%) (RÜ/dl) x 0,5 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 vereplasmas (väljendatuna kas % või RÜ/dl). Veritsusepisoodide ja kirurgiliste protseduuride puhul võib annustamisel juhendada järgnevast tabelist.

### Raviskeem verejooksude ja kirurgiliste protseduuride puhul

Verejooksu aste/ Kirurgilise protseduuri tüüp	Vajalik FVIII tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ Ravi kestus (päevades)
<b>Verejooks</b>		
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 funktsioonihäire on taandunud.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni oht on möödunud.
<b>Kirurgilised protseduurid</b>		
<u>Väiksemad</u> sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 ööpäev, kuni on saanud paranemine.
<u>Suuremad</u>	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 FVIII aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

#### *Profülaktika:*

Verejooksude pikaajaliseks profülaktikaks raske A-hemofiilia patsientidel tuleb manustada Wilate annuseid 20...40 RÜ/kg 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:

**Infusiooni kiirus (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/kg/h) x soovitud tasakaalukontsentratsioon (RÜ/ml)**

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

Ravi käigus on manustatava annuse ja kordusinfusioonide sageduse määramisel soovitatav juhendada asjakohaselt määratud FVIII:C tasemest. Eriti suuremate kirurgiliste interventsioonide korral on asendusravi täpne monitoorimine koagulatsioonianalüüsi (FVIII:C) abil asendamatu. Individuaalsete patsientide ravivastus FVIII-le võib varieeruda erineva taastumise või erineva poolväärtusajana.

#### *Eelnevalt ravimata patsiendid*

Praeguseks teadaolevad andmed on esitatud lõigus 4.8.

#### *Lapsed*

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

#### 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 abiainetes suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sarnaselt kõikide vereplasmast toodetud valgupreparaatide veenisisesel infusiooniga on võimalikud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Patsiente tuleb kogu infusiooniperioodi vältel hoolikalt ja tähelepanelikult jälgida.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest sümptomitest, mille hulka kuuluvad nahalööve, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, hingeldus, hüpotensioon ja anafülaksia. Allergiliste sümptomite ilmnemisel peavad patsiendid manustamise otsekohe lõpetama ning võtma ühendust arstiga.

Šoki korral tuleb rakendada kehtivaid šokiravi meditsiinilisi standardeid.

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardseteks meetmeteks on doonorite selekteerimine, individuaalsete vereannetuste ja kogutud plasma 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 erütropoesisega (nt hemolüütiline aneemia) isikutel.

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

Patsientide puhul, kes saavad regulaarselt/korduvalt inimplasmast toodetud VWF/FVIII kontsentraate, tuleb kaalutleda vastavat vaktsineerimist (A- ja B-hepatiit).

##### Von Willebrandi tõbi (VWD)

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 plasmas, mis võib suurendada tromboosijuhtumite riski.

FVIII sisaldavate VWF preparaatide kasutamisega kaasneb 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.

Eriti 3. tüüpi VWD-ga patsientidel võivad areneda VWF neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Kui oodatud VWF:RCo aktiivsust plasmas 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

*Ülitundlikkus*

Wilate kasutamine võib põhjustada allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Ravim sisaldab inimvalgu jääke, mis ei ole faktor VIII. Patsientidele tuleb soovitada lõpetada kohe ravimi manustamine ja võtta ühendust oma arstiga, kui tekkivad ülitundlikkussümptomid. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest ilmingutest, k.a nahalööve, üldine urtikaaria, survetunne rindkeres, hingeldus, madal vererõhk ja anafülaksia, Šoki korral tuleb rakendada tavapärasest šokiravi.

#### *Inhibiitorid*

A-hemofiiliat põdevate patsientide ravis on tuntud tüsistuseks FVIII neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) moodustumine. Need inhibiitorid on tavaliselt FVIII prokoaguleeriva aktiivsuse vastu suunatud IgG immuunglobuliinid, mida kvantifitseeritakse modifitseeritud Bethesda ühikutes (BU) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite arenemise risk on vastavuses FVIII toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid areneda pärast toime esimest 100 päeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid pärast üleminekut ühelt FVIII ravimilt teisele eelnevalt vähemalt 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu soovitatakse kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktoriga ravitavaid patsiente tähelepanelikult jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohase kliinilise vaatluse ja laboriuuringute abil. Kui soovitud VIII hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas ei saavutata või verejooks ei allu ravile asjakohaste annustega, tuleb teha laboratoorne uuring VIII hüübimisfaktori vastaste antikehade olemasolu kindlakstegemiseks. Kõrge inhibiitorite tasemega patsientide ravi VIII hüübimisfaktoriga ei pruugi olla efektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Ravimpreparaat, milles on 500 RÜ VWF ja FVIII sisaldab kuni 2,55 mmol naatriumi (58,7 mg) viaali kohta ja ravimpreparaat, milles on 1000 RÜ VWF ja FVIII sisaldab kuni 5,1 mmol naatriumi (117,3 mg) viaali kohta. Seda peab arvestama piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid teiste ravimpreparaatidega ei ole teada.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

VWF/FVIII mõju reproduktsioonile 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'l ei ole toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Harva on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, kipitus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, nahaõhetus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nahalööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnas, kirvendus, oksendamine, hingeldus), mis võivad üksikutel juhtudel areneda raskeks anafülaksiaks (sh šokiks). Harvadel juhtudel on täheldatud palavikku.

### 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 võivad areneda neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid) VIII hüübimisfaktori vastu. Selliste inhibiitorite teke võib manifesteeruda ebapiisava kliinilise vastusena. Sellistel juhtudel soovitatakse ühendust võtta spetsialiseerunud hemofiiliakeskusega.

Kogemused Wilate kasutamise kohta eelnevalt ravimata patsientide (PUP, *previously untreated patients*) raviks on piiratud. Kliinilises uuringus 24 PUP-ga, kellele manustati Wilate't vähemalt 50 päeva, leiti püsiv ja kliiniliselt manifesteeruv inhibiitorite tõus üle 5 BU/ml ainult kolmel patsiendil. Kolmel patsiendil oli mööduv inhibiitorite tõus madalas tiitris ilma kliiniliste ilminguteta ning kahel patsiendil olid inhibiitorid ühekordse leiuna madalas tiitris ilma leiuata järelkontrollis.

Vt ka lõik 4.2. eelnevalt ravitud patsientidel ei täheldatud inhibiitorite teket.

Ohutusteavet ülekantavate haigusetekitajate suhtes vt lõik 4.4.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõte vastavalt MedDRA organisüsteemi klassile (SOC, *system organ class*, ja eelstermini tase).

Esinemissagedust hinnati vastavalt järgnevale konventsioonile: 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).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus-reaktsioon		anafülaktiline šokk
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		palavik	
Uuringud		FVIII inhibiitorid	VWF inhibiitorid

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldusi vt. lõik 4.4

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Inimese VWF või FVIII 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 inimplasma 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 polümeerisatsioonitasemest.
- VWF põhjustab sellega seonduva FVIII puudulikkuse hilinenud korrigeerimise. Pärast veenisest manustamist seob VWF endogeenset FVIII (mida patsient normaalselt produtseerib) ja selle faktori stabiliseerimise kaudu väldib selle kiiret degradatsiooni. Seetõttu taastab puhta VWF (VWF preparaati madala FVIII tasemega) manustamine sekundaarse toimega FVIII:C normaalse taseme pärast esimest infusiooni. FVIII sisaldava VWF preparaadi manustamine taastab FVIII:C normaalse taseme kohe pärast esimest infusiooni.

Lisaks VWF rollile FVIII kaitsva valguna vahendab ta trombotsüütide kleepumist veresoonte vigastuse kohtadele ning soodustab trombotsüütide agregatsiooni.

#### A-hemofiilia

FVIII/VWF kombinatsioon koosneb kahest molekulist (FVIII ja VWF), millel on erinevad füsioloogilised funktsioonid. Manustatuna hemofiiliaga patsiendile, seondub FVIII vereringes VWF-ga. Aktiveeritud FVIII (FVIIIa) toimib aktiveeritud IX faktori (FIXa) kaasfaktorina, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks (FXa). FXa konverteerib protrombiini trombiiniks. Seejärel konverteerib trombiin fibrinogeeni fibriiniks ning verekämp võib moodustuda.

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

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Von Willebrandi tõbi (VWD)

VWF (kontsentraadist) on normaalne inimplasma 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-hemofiilia

FVIII (kontsentraadist) on normaalne inimplasma koostisosa ning toimib samuti nagu endogeenne FVIII. Pärast preparaadi süstimist jääb ligikaudu kaks kolmandikku kuni kolmveerand FVIII-st vereringesse. Vereplasmas saavutatav FVIII:C tase peaks olema vahemikus 80%...120% prognoositavast FVIII:C tasemest.

FVIII:C väheneb kahefaasiliselt eksponentsiaalselt. Algfaasis toimub jaotumine intravaskulaarse ja teiste kambrite (kehavedelike) vahel plasma 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 <sub>norm</sub> % * 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 inimplasma koostisosad ning toimivad samuti nagu endogeenne VWF/FVIII/.

Nende ainete manustamine katseloomadele tavapärase 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,  
naatriumsitraat,  
kaltsiumkloriid.

Lahusti:

süstevesi, mis sisaldab 0,1% polüsorbaat 80.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Wilate't segada teiste ravimpreparaatidega ega manustada samaaegselt teiste veenisistest preparaatidega samas infusioonisüsteemis.

Kasutada võib ainult kaasasolevaid süste-/infusioonisüsteeme, sest ravi võib ebaõnnestuda FVIII/VWF adsorptsiooni tõttu mõne 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 (kloorbutüülkumm) 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 (kloorbutüülkumm) ja kattega, millel on ärarebitav kaas.

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

2 alkoholiga immutatud puhastuslapikest.

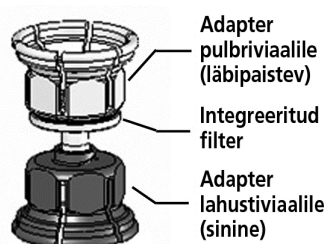
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

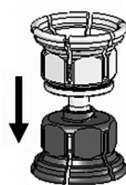
- Lugege kogu juhist ja järgige seda hoolikalt!
- Ärge kasutage Wilate't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendile.
- Alljärgnevalt kirjeldatud protseduuri vältel peab säilitama steriilsust!
- Süstlas olev lahus peab olema selge või kergelt pärldav. Ärge manustage lahust, mis on hägune või sisaldab 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 vialides 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

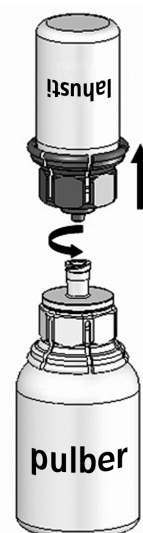
4. Asetage pulbrivial siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke lahustivial koos sellele kinnitatud Mix2Vial™-ga ja pöörake lahustivial põhjaga ülespidi. Asetage Mix2Vial™ läbipaistev osa pulbrivialile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonis 4). Lahusti voolab ise pulbrivialile.



Joon. 4

5. Jättes mõlemad vialid kinnitatuks, keerutage õrnalt pulbrivial 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 kinnituv  
Mix2Vial™ sinise osaga.

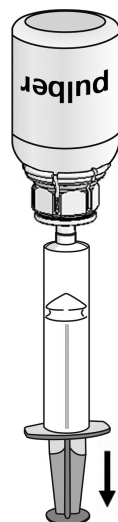


Joon. 5

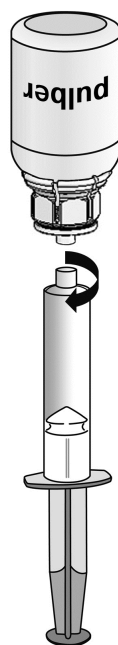
### Süstimisjuhised

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 vial 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 vial koos sellele kinnituv  
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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> vialit, võite kasutada sama süstalt ja süstenõela. Mix2Vial<sup>™</sup> on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Octapharma (IP) Limited,  
The Zenith Building, 26 Spring Gardens  
GB-Manchester M2 1AB,  
Ühendkuningriik

## 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**

**Ravimiametis kinnitatud** septembris 2014