

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

**Wilate 500 i.e./500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

**Wilate 1000 i.e./1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Wilate je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Vsaka viala vsebuje nominalno 500 i.e. von Willebrandovega faktorja (VWF) in humanega koagulacijskega faktorja VIII (FVIII) oz. 1000 i.e. von Willebrandovega faktorja (VWF) in humanega koagulacijskega faktorja VIII (FVIII).

Po rekonstituciji s 5 ml oz. 10 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80 vsebuje zdravilo približno 100 i.e./ml humanega von Willebrandovega faktorja.

Specifična aktivnost zdravila Wilate je  $\geq 67$  i.e. VWF:RCo (ristocetin cofactor activity = aktivnost ristocetinskega faktorja)/mg beljakovin.

Jakost zdravila (aktivnost VWF izražena v i.e.) je merjena na podlagi aktivnosti ristocetinskega kofaktorja (VWF:RCo), v primerjavi z mednarodnim standardom za koncentrate von Willebrandovega faktorja (WHO = World Health Organization = Svetovna zdravstvena organizacija).

Po rekonstituciji s 5 ml oz. 10 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80 vsebuje zdravilo približno 100 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja VIII.

Jakost zdravila (izražena v i.e.) je določena z uporabo kromogenega testa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila Wilate je  $\geq 67$  i.e. FVIII:C/mg beljakovin.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Wilate 500 i.e./500 i.e.: 11.7 mg natrija na ml rekonstituirane raztopine (58,7 mg natrija na vialo).

Wilate 1000 i.e./1000 i.e.: 11.7 mg natrija na ml rekonstituirane raztopine (117.3 mg natrija na vialo).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Lifoliziran prašek: bel ali blede rumen prašek ali krhka trdna snov.

### 4 KLINIČNI PODATKI

## **4.1 Terapevtske indikacije**

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

Preprečevanje in zdravljenje krvavitev ali krvavitev pri kirurških posegih pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo (VWB), kadar je samostojno zdravljenje z dezmozpresinom (DDAVP) neučinkovito ali kontraindicirano.

### Hemofilija A

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju motenj strjevanja krvi. Zdravilo je namenjeno za enkratno uporabo in bolniku je treba dati celotno vsebino vial. V primeru, da ostane nekaj vsebine, jo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

Razmerje med VWF:RCo in FVIII:C je 1:1. V splošnem velja, da z dajanjem 1 i.e./kg telesne mase VWF:RCo in FVIII:C zvišamo aktivnost teh dveh beljakovinskih faktorjev v plazmi za 1,5-2 % glede na njuno normalno aktivnost. Približno 20 do 50 i.e. zdravila Wilate/kg telesne mase pa je običajno potrebno za doseganje ustrezne hemostaze. S tem zvišamo VWF:RCo in FVIII:C pri bolnikih za približno 30 do 100 %.

Morda bo potreben začetni odmerek od 50 do 80 i.e. zdravila Wilate/kg telesne teže, še posebej pri bolnikih z VWB tipa 3, pri katerih so za vzdrževanje zadostnih plazemskih koncentracij lahko potrebni večji odmerki kot pri drugih oblikah VWB.

### *Pediatrična populacija*

Za uporabo zdravila Wilate pri otrocih, mlajših od šest let, ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili uporabo.

### *Preprečevanje krvavitev v primeru kirurškega posega ali hudih poškodb:*

Za preprečevanje krvavitev pri kirurških posegih je treba dati zdravilo Wilate 1 do 2 uri pred začetkom kirurškega posega. Pri tem je treba doseči koncentracije VWF:RCo  $\geq 60$  i.e./dl ( $\geq 60$  %), in FVIII:C  $\geq 40$  i.e./dl ( $\geq 40$  %).

Ustrezni odmerek je treba ponovno dati na vsakih 12 do 24 ur zdravljenja. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od bolnikovega kliničnega stanja, vrste in jakosti krvavitve ter koncentracij VWF:RCo in FVIII:C.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo s VWF, ki vsebuje tudi FVIII, je treba spremljati plazemsko koncentracijo FVIII:C, da bi ugotovili dlje časa trajajoče čezmerne plazemske koncentracije FVIII:C, ki lahko povečajo tveganje za trombotične dogodke, še posebej pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. V primeru, da opazite

čezmerne plazemske koncentracije FVIII:C je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in/ali podaljšanju časovnega razmaka med odmerki, ali pa uporabi zdravila s VWF, ki vsebuje majhno količino faktorja FVIII.

#### *Profilaksa:*

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih z VVB uporabljajte odmerke od 20-40 i.e./kg telesne mase 2 ali 3-krat na teden. V nekaterih primerih, na primer pri bolnikih s krvavitvami v prebavila, so lahko potrebni večji odmerki.

### Hemofilija A

#### *Nadzorovanje zdravljenja*

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje koncentracije faktorja VIII kot vodila za določitev potrebnega odmerka in določanje pogostnosti ponavljanja infuzij. Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na zdravljenje s faktorjem VIII, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in različnih časih okrevanja. Pri odmerku, ki temelji na telesni masi, je lahko potrebna prilagoditev pri podhranjenih bolnikih ali pri bolnikih s prekomerno telesno maso. Še zlasti pri večjih kirurških posegih je nujno natančno nadziranje nadomestnega zdravljenja z analizo strjevanja krvi (aktivnost faktorja VIII).

#### *Odmerjanje*

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na veljavni standard WHO za koncentrate za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi), kar je priporočljivo.

Aktivnost ene mednarodne enote (i.e.) faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

#### *Zdravljenje po potrebi:*

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na izkustveni ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kg telesne mase zviša plazemsko koncentracijo za 1,5 do 2 % normalne aktivnosti. Potreben odmerek je določen z uporabo naslednje formule:

**Potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (%) (i.e./dl) x 0,5 i.e./kg**

Pri določitvi odmerka in pogostnosti dajanja zdravila je treba vedno upoštevati klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. Pri naslednjih vrstah krvavitev vrednost FVII:C ne sme pasti pod navedeno vrednost plazemske koncentracije (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v ustreznem obdobju.

Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih.

Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (na koliko ur)/trajanje zdravljenja (dni)
<b>Krvavitve</b>		
Zgodnja hemartroza, krvavitve v mišice ali krvavitve v ustno votlino	20 – 40	Ponovite na vsakih 12 do 24 ur, vsaj 1 dan, dokler krvavitev ne preneha (sodeč po bolečini) ali dokler se ne zaceli.
Obsežnejša hemartroza, krvavitve v mišice ali hematomi	30 – 60	Infuzije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur 3 do 4 dni ali dlje, dokler ne prenehata bolečina in akutna prizadetost.
Smrtno nevarne krvavitve	60 – 100	Infuzije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
<b>Kirurški posegi</b>		
<i>Manjši kirurški posegi</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler se ne zaceli.
<i>Večji kirurški posegi</i>	80 – 100  (pred in po operaciji)	Infuzije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana zadovoljivo ne zaceli, potem naj traja zdravljenje še najmanj 7 dni, da boste ohranjali aktivnost faktorja VIII od 30 do 60 % (i.e./dl).

#### *Profilaksa:*

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki faktorja VIII od 20 do 40 i.e. na kg telesne mase v intervalih od 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, pa so lahko potrebni krajši časovni razmiki med odmerki ali večji odmerki zdravila.

#### *Neprekinjeno infundiranje:*

Pred kirurškim posegom je treba opraviti farmakokinetično analizo, da dobite oceno očistka zdravila. Začetno hitrost infundiranja izračunamo po naslednji formuli:

**Hitrost infundiranja (i.e./kg/h) = očistek (ml/kg/h) x želena koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (i.e./ml)**

Po prvih 24 urah neprekinjenega infundiranja je treba očistek ponovno izračunati vsak dan s pomočjo formule za stanje dinamičnega ravnovesja in z uporabo izmerjene koncentracije in znane hitrosti infundiranja.

## *Pediatrična populacija*

Ni zadostnih podatkov, da bi lahko uporabo zdravila Wilate priporočili za zdravljenje hemofilije A pri bolnikih, mlajših od šest let.

### **Način uporabe**

Intravenska uporaba

Hitrost injiciranja ali infundiranja ne sme preseči 2 do 3 ml na minuto.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Za boljšo sledljivost bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije apliciranega zdravila.

#### Preobčutljivost

Pri zdravilu Wilate lahko pride do alergijske preobčutljivostne reakcije. Izdelek poleg faktorja VIII vsebuje tudi sledi drugih humanih beljakovin. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno s koprivnico, splošno urtikarijo, tiščanjem v prsih, piskanjem v pljučih, hipotenzijo in anafilaksijo.

V primeru šoka je treba upoštevati medicinske standarde za zdravljenje šoka.

#### Prenosljivi povzročitelji

Med standardne ukrepe za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme, sodijo izbira darovalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in skupne zbrane količine plazme na specifične markerje okužbe in vključitev učinkovitih korakov za inaktivacijo/odstranitev virusov v proizvodni postopek. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev okužb. To velja tudi za vse neznane ali na novo odkrite viruse in druge povzročitelje okužb.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), pa tudi proti virusu hepatitisa A, ki nima ovojnice, lahko pa so omejeno učinkoviti proti drugim virusom brez ovojnice, kakršen je parvovirus B19.

Okužba s parvovirusom B19 je lahko hujša pri nosečnicah (zaradi okužbe ploda) in pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo ali s povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Pri bolnikih, ki redno/večkrat prejemajo koncentrate VWF/faktor VIII, pridobljene iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B). Močno priporočamo, da vsakič, ko bolniku daste zdravilo Wilate, v evidenco zapišete ime in številko serije zdravila za ohranjanje povezave med bolnikom in serijo zdravila.

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

#### Trombembolični dogodki

Pri uporabi zdravil s VWF, ki vsebujejo tudi FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko pride pri nadaljnjem zdravljenju do čezmernega povečanja vrednosti FVIII:C. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila s VWF, ki vsebujejo tudi FVIII, je treba spremljati plazemske koncentracije FVIII:C, da bi se izognili dlje časa trajajočim čezmernim plazemskim koncentracijam FVIII:C, ki lahko povečajo tveganje za trombotične dogodke.

Pri uporabi pripravkov VWF, ki vsebujejo tudi FVIII, obstaja tveganje za trombotične dogodke, še posebej pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. Zato je treba bolnike s tveganjem spremljati glede zgodnjih znakov tromboze. Poleg tega jim je treba uvesti profilakso pred venskim trombembolizmom, v skladu s tekočimi priporočili.

#### Zaviralci

Pri bolnikih z VWB, še posebej tistih z boleznijo tipa 3, se lahko pojavijo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti VWF. Če ne dosežete pričakovane plazemske koncentracije VWF:RCo ali če krvavitev ni obvladana z ustreznim odmerkom, je treba opraviti ustrezen test, da ugotovite, ali je prisoten zaviralec VWF. Pri bolnikih z velikimi koncentracijami zaviralcev zdravljenje z VWF morda ne bo učinkovito in je treba razmisliti o uporabi drugih možnosti zdravljenja. Zdravljenje takšnih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v oskrbi bolnikov z motnjami hemostaze.

### Hemofilija A

#### Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, nadaljuje pa se vse življenje, čeprav ni običajno.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljene z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

### Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje s FVIII poveča tveganje za srčno-žilne dogodke.

### S katetrom povezani zapleti

Če je potreben pripomoček za centralni venski dostop (CVAD – Central Venous Access Device), je treba upoštevati tveganja za zaplete, povezane s tem pripomočkom, vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetra.

To zdravilo vsebuje do 58,7 mg natrija na vialo pri jakosti 500 i.e. VWF in FVIII /vialo ter do 117,3 mg natrija na vialo pri jakosti 1000 i.e. VWF in FVIII /vialo, kar je enako 2.94% in 5.87% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### Pediatrična populacija

Našteta opozorila in varnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Niso poročali o interakcijah humanega koagulacijskega faktorja VIII z drugimi zdravili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Študije razmnoževanja pri živalih niso bile opravljene s VWF/faktorjem VIII.

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

Izkušnje iz zdravljenja nosečnic ali doječih mater niso na voljo.

Zdravilo Wilate smete uporabljati pri nosečnicah ali doječih materah s pomanjkanjem VWF le, če je očitno indicirano, ob upoštevanju dejstva, da pomeni pri teh bolnicah porod povečano tveganje za krvavitve.

### Hemofilija A

Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z zdravljenjem med nosečnostjo in dojenjem. Zdravilo Wilate smete torej uporabljati med nosečnostjo in dojenjem le, če je očitno indicirano.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Wilate ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so opažali preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in občutek zbadanja na mestu infundiranja, mrzlico, rdečico, splošno urtikarijo, eritem, pruritus, izpuščaj, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, dispnejo, mravljinčenje, bruhanje in piskanje v pljučih), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilaksije (vključno s šokom).

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

Pri bolnikih z VWB, še posebej pri tistih z boleznijo tipa 3, se lahko v zelo redkih primerih pojavijo nevtralizirajoča protitelesa proti VWF. Če se takšna protitelesa pojavijo, se bo stanje pokazalo kot nezadosten klinični odziv. Ta protitelesa se pojavijo v tesni povezavi z anafilaktično reakcijo. Zato je treba pri bolnikih, ki imajo anafilaktično reakcijo, preveriti prisotnost zaviralcev.

V vseh takšnih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Dosedanje klinične študije in postmarketinške izkušnje z zdravilom Wilate ne navajajo primerov pojava zaviralcev von Willebrandovega faktorja.

Prisotno je tveganje za pojav trombotičnih dogodkov, še posebej pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. Uvesti jim je treba tudi profilakso pred venskimi trombombolizmom, v skladu z veljavnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki prejemajo pripravke VWF, ki vsebujejo FVIII, lahko dolgotrajnejše čezmerne koncentracije FVIII:C v plazmi povečajo tveganje za trombotične dogodke.

### Hemofilija A

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Wilate, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev), glejte poglavje 5.1. Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev bolezni glejte poglavje 4.4.

### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodnja tabela prikazuje pregled neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, študijah o varnosti v obdobju po prihodu zdravila na trg ter drugih virov iz obdobja trženja, in so predstavljena v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih (SOC), prednostnih izrazih (PT) in pogostnosti.

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); zelo redki ( $< 1/10,000$ ), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).



Pogostnost spontano poročenih neželenih učinkov iz obdobja trženja je opredeljena kot neznana.

MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih (SOC)	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost	Občasni
	Anafilaktični šok	Zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Povišana telesna temperatura	Občasni
	Tiščanje v prsih	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zaviranje faktorja VIII	Občasni (PZB)* Zelo pogosti (PNB)*
	Zaviranje <u>Von Willebrandovega faktorja</u>	Zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj	Neznana
Bolezni živčevja	Omotica	Neznana
Bolezni prebavil	Bolečina v trebuhu	Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečina v hrbtu	Neznana

\*Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki

Opis izbranih neželenih učinkov

Za opis izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje.

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O simptomih prevelikega odmerjanja humanega VWF ali faktorja VIII niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo trombembolični dogodki.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki: krvni koagulacijski faktorji; kombinacija Von Willebrandovega faktorja in koagulacijskega faktorja VIII

Oznaka ATC: B02BD06

#### Von Willebrandova bolezen (VWB)

Faktor VWF (iz koncentrata) je normalna sestavina človeške plazme in se obnaša enako kot endogeni VWF.

Z uporabo VWF lahko popravimo hemostatske nepravilnosti pri bolnikih, ki imajo pomanjkanje VWF (VWB) na dveh ravneh:

- VWF ponovno vzpostavi adhezijo trombocitov na žilni subendotelij na mestu poškodbe žile (ker se veže tako na žilni subendotelij kot na membrano trombocitov), ter tako zagotovi primarno hemostazo s skrajšanjem časa krvavitve. Ta učinek nastopi takoj in je znano, da je v veliki meri odvisen od stopnje polimerizacije proteinov;
- VWF z zamikom povzroči korekcijo pomanjkanja faktorja VIII. Pri intravenskem dajanju se VWF veže na endogeni faktor VIII (ki ga normalno izdeluje bolnikovo telo) in s stabilizacijo tega faktorja prepreči njegovo hitro razgradnjo. Zato z dajanjem čistega VWF (pripravka VWF z majhno koncentracijo faktorja VIII) ponovno vzpostavimo normalno koncentracijo FVIII:C, kar je sekundarni učinek po prvem infundiranju. Z dajanjem pripravka VWF, ki vsebuje faktor VIII, se normalna koncentracija FVIII:C povrne takoj po prvem infundiranju.

Poleg funkcije proteina, ki varuje faktor VIII, pa VWF tudi posreduje adhezijo trombocitov na mestih poškodbe žil in ima še vlogo pri agregaciji trombocitov.

#### Hemofilija A

Kompleks faktorja VIII/von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja) z različnimi fiziološkimi funkcijami. Ko ga infundiramo bolniku s hemofilijo, se faktor VIII veže na von Willebrandov faktor bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor za aktiviran faktor IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pa pretvori protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin, da lahko nastane krvni strdek.

Hemofilija A je dedna motnja strjevanja krvi, vezana na spol, ki nastane zaradi zmanjšanih koncentracij FVIII:C in vodi do obilnih krvavitev v sklepe, mišice ali notranje organe,

bodisi spontano ali pa kot posledica nezgod ali kirurških posegov. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo faktorja VIII in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja ter ureditev nagnjenosti h krvavitvam.

Vedeti je treba, da letna stopnja krvavitev (ABR - annualized bleeding rate) ni primerljiva med različnimi koncentraty faktorjev in različnimi kliničnimi preskušnji.

Poleg vloge zaščitnega proteina za faktor VIII, ima von Willebrandov faktor tudi vpliv na lepljenju trombocitov na mestih poškodb ožilja in ima vlogo pri združevanju trombocitov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Von Willebrandova bolezen (VWB)

VWF (iz koncentrata) je normalna sestavina človeške plazme in deluje kot endogeni VWF.

Na podlagi metaanalize treh farmakokinetičnih študij, v katere je bilo vključenih 24 za oceno primernih bolnikov z VWB vseh tipov, so bili ugotovljeni naslednji rezultati.

Parameter	VWB vseh tipov					VWB tipa 1				VWB tipa 2				VWB tipa 3						
	N	Srednja vrednost	SD	Najnižja vrednost	Najvišja vrednost	N	Srednja vrednost	SD	Najnižja vrednost	Najvišja vrednost	N	Srednja vrednost	SD	Najnižja vrednost	Najvišja vrednost	N	Srednja vrednost	SD	Min.	Najvišja vrednost
Izmerjena količina (%i.e./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 <sub>1/2</sub> (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
Očistek (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

Legenda: AUC = površina pod krivuljo; MRT = srednji čas navzočnosti v krvi

### Hemofilija A

Faktor VIII (iz koncentrata) je normalna sestavina človeške plazme in deluje enako kot endogeni faktor VIII. Po injiciranju pripravka ostane v obtoku približno dve tretjini do tri četrtine količine faktorja VIII. Koncentracija faktorja VIII, dosežena v plazmi, mora biti med 80 in 120 % napovedane vrednosti faktorja VIII.

Aktivnost faktorja VIII v plazmi upada po dvofazni eksponentni razpadni krivulji. V začetni fazi poteka porazdelitev med znotrajžilnim prostorom in drugimi razdelki (telesnimi tekočinami) z razpolovno dobo izločanja iz plazme od 3 do 6 ur. V sledeči, počasnejši fazi pa se razpolovna doba giblje med 8 in 18 urami, s povprečno vrednostjo 15 ur. To ustreza pravi biološki razpolovni dobi.

V klinični študiji pri 12 bolnikih (kromogeni test, dvojna meritev) so dobili naslednje rezultate:

Parameter	Začetna vrednost		Vrednost po 6 mesecih	
	Srednja vrednost	SD	Srednja vrednost	SD
Izmerjena količina %/i.e./kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC <sub>norm</sub> % * h/i.e./kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Razpolovna doba (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
Očistek ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Legenda: AUC = površina pod krivuljo; MRT = srednji čas navzočnosti v krvi; SD = standardna deviacija

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

VWF in FVIII iz zdravila Wilate sta normalni sestavini človeške plazme in delujeta enako kot endogena VWF/FVIII.

Običajno preskušanje varnosti teh snovi na laboratorijskih živalih ne bi prineslo dodatnih koristnih informacij k že obstoječim kliničnim izkušnjam, zato ni potrebno.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek: natrijev klorid, glicin, saharoza, natrijev citrat in kalcijev klorid

Vehikel: voda za injekcije z 0,1 % polisorbata 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti, se tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali ga dajati skupaj z drugimi intravenskimi zdravili v istem infuzijskem setu.

Uporabiti smete le priložene injekcijske/infuzijske sete, ker bi bilo sicer zdravljenje lahko neuspešno zaradi adsorpcije faktorja VIII/von Willebrandovega faktorja na notranje površine nekaterih delov injekcijske/infuzijske opreme.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana za čas 4 ur pri sobni temperaturi (največ do 25 °C), vseeno jo je treba za preprečitev mikrobne kontaminacije uporabiti takoj.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Viali s praškom in vehiklom shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Zdravilo Wilate se lahko shranjuje pri sobni temperaturi (največ do 25 °C) 2 meseca. V tem primeru bo rok uporabnosti zdravila potekel 2 meseca po tem, ko ste prvič pričeli s shranjevanjem zdravila izven hladilnika. Novi rok uporabnosti si mora bolnik zapisati na zunanjo ovojnino. Rekonstituirano raztopino smete uporabiti samo enkrat. Morebitno preostalo raztopino zavržite.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Velikosti pakiranj:

### **Wilate 500 i.e./500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

1 pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz bromobutilne gume) in zatesnjeno s snemno »flip-off« zaporko

1 vialo z vehiklom (5 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80), iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz halobutilne gume) in zatesnjeno s snemno »flip-off« zaporko

1 pakiranje z medicinskimi pripomočki (1 brizga za enkratno uporabo, 1 pretočni set [Mix2Vial™], 1 infuzijski set)

2 alkoholna zloženca

### **Wilate 1000 i.e./1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

1 pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz bromobutilne gume) in zatesnjeno s snemno »flip-off« zaporko

1 vialo z vehiklom (10 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80), iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz halobutilne gume) in zatesnjeno s snemno »flip-off« zaporko

1 pakiranje z medicinskimi pripomočki (1 brizga za enkratno uporabo, 1 pretočni set [Mix2Vial™], 1 infuzijski set)

2 alkoholna zloženca

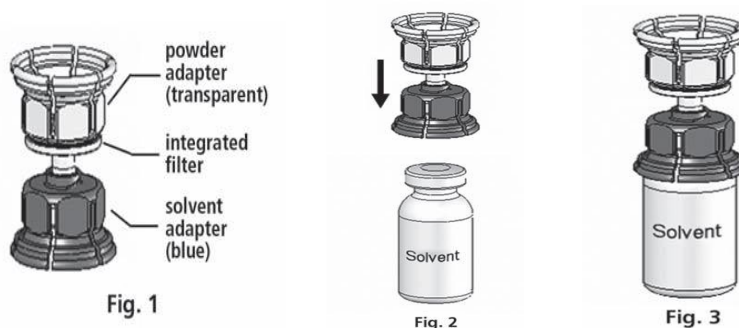
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Preberite navodila in jih natančno upoštevajte!
- Zdravila Wilate ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.
- Med opisanim postopkom zagotovite, da bosterilnost ohranjena!
- Rekonstituirano zdravilo je treba pred aplikacijo s prostim očesom pregledati glede vsebnosti trdnih delcev in obarvanosti.
- Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne jemljeteraztopin, ki so motne ali imajo usedline.
- Zaradi preprečitve mikrobne kontaminacije pripravljeno raztopino uporabite takoj.
- Uporabite samo priloženi injekcijski set. Uporaba drugih pripomočkov za injiciranje/infundiranje lahko povzroči dodatna tveganja in neuspeh zdravljenja.

### Navodila za pripravo raztopine:

1. Ne uporabljajte zdravila, ki ste ga vzeli neposredno iz hladilnika. Pustite, da se vehikel in prašek v zaprtih vialah segrejeta do sobne temperature.
2. Snemite zaporki z obeh vial in očistite gumijasta zamaška z enim od priloženih alkoholnih zložencev.
3. Pretočni set Mix2vial™ je prikazan na sliki 2. Vialo z vehiklom postavite na ravno površino in jo trdno držite. Set Mix2vial™ obrnite navzdol. Modri del seta Mix2vial™ postavite na vrh vial z vehiklom in jo čvrsto pritiskajte navzdol, dokler ne predrete vial (sliki 2 + 3).



4. Vialo s praškom postavite na ravno površino. Vialo z vehiklom z nameščenim pretočnim setom Mix2vial™ obrnite narobe. Prosojni del postavite na vrh viala s praškom in čvrsto pritiskajte navzdol, dokler je ne predrete (slika 4). Vehikel bo samodejno stekel v vialo s praškom.



Fig. 4

5. Viali naj bosta še naprej združeni. Vialo s prahom nežno vrtinčite, dokler se zdravilo ne raztopi. Pri sobni temperaturi bo zdravilo raztopljeno v manj kot 10 minutah. Med pripravo lahko pride do rahlega penjenja. Pretočni set Mix2Vial™ z odvijanjem razdelite na dva dela (slika 5). Tekočina se ne bo več penila.

Prazno vialo z vehiklom skupaj z modrim delom pretočnega seta Mix2Vial™ zavrzite.

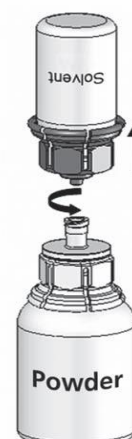
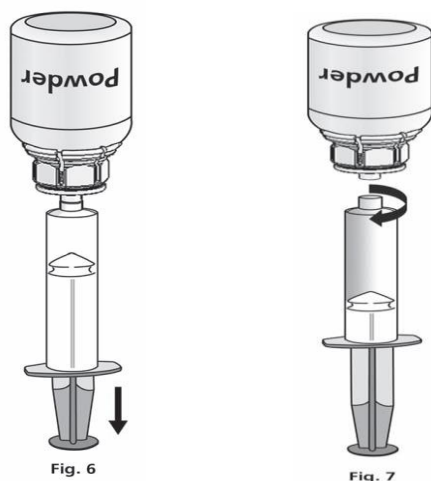


Fig. 5

## **Navodila za injiciranje:**

Zaradi previdnosti je treba bolniku pred in med injiciranjem izmeriti srčni utrip. Če se ta občutno poveča, zmanjšajte hitrost injiciranja ali injiciranje za nekaj časa prekinite.

1. Brizgo namestite na prosojni del pretočnega seta Mix2Vial™. Vialo obrnite narobe in v brizgo posesajte raztopino (slika 6). Raztopina v brizgi mora biti bistra ali rahlo biserna. Ko bo vsa raztopina stekla v brizgo, trdno držite bat brizge (pri tem naj bo bat še naprej obrnjen navzdol) in brizgo odstranite s seta Mix2Vial™ (slika 7). Zavržite set Mix2Vial™ in prazno vialo.



2. Izbrano mesto injiciranja očistite z enim od priloženih alkoholnih zložencev.

3. Injekcijsko iglo namestite na brizgo.

4. Injekcijsko iglo potisnite v izbrano žilo. Če ste za lažjo izbiro žile uporabili prevezo, jo morate sprostiti, preden začnete injicirati zdravilo Wilate. V brizgo ne sme izteči nič krvi, ker lahko nastanejo fibrinski strdki.

5. Raztopino v žilo injicirajte počasi, ne hitreje kot 2 do 3 ml na minuto.

Če boste uporabili več kot eno vialo praška Wilate za eno zdravljenje, lahko ponovno uporabite isto injekcijsko iglo in brizgo. Set Mix2Vial™ je za enkratno uporabo.

---

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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



Belgija

**8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01666/001 (500 i.e./500 i.e.)

H/10/01666/002 (1000 i.e./1000 i.e.)

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.04.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 14.10.2014

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

2. 4. 2020