

## **1 IME ZDRAVILA**

**Wilate 450 i.e./400 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje**

**Wilate 900 i.e./800 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, ki vsebuje nominalno 450 i.e. oz. 900 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII in 400 i.e. oz. 800 i.e. humanega von Willebrandovega faktorja (VWF) na vialo.

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

Specifična aktivnost zdravila Wilate je približno  $\geq 53$  i.e. VWF:RCo (ristocetin cofactor activity = aktivnost ristocetinskega faktorja)/mg beljakovin.

Jakost VWF (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 90 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja VIII.

Jakost faktorja VIII (FVIII) (i.e.) je določena z uporabo kromogenega testa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila Wilate je približno  $\geq 60$  i.e. FVIII:C/mg beljakovin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3 FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## **4 KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Von Willebrandova bolezen (VWD = von Willebrand disease)

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

Hemofilija A

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora biti uvedeno 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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Von Willebrandova bolezen (VWD)

Razmerje med FVIII:C in VWF:RCo je v grobem 1:1. V splošnem z 1 i.e./kg BW FVIII:C in VWF:RCo zvišamo plazemsko koncentracijo teh beljakovinskih faktorjev za 1,5-2 % njihove normalne aktivnosti. Približno 20 do 50 i.e. zdravila Wilate/kg BW pa je običajno potrebno za doseganje ustrezne hemostaze. S tem zvišamo FVIII:C in VWF:RCo pri bolnikih za približno 30 do 100 %.

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

Preprečevanje krvavitev v primeru kirurškega posega ali hudih poškodb:

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

Ustrezni odmerek je potrebno 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 FVIII:C in VWF:RCo.

Pri bolnikih, ki prejemajo pripravek VWF, ki vsebuje FVIII, je potrebno 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 potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka in/ali podaljšanju časovnega razmaka med odmerki, ali pa uporabi pripravka VWF, ki vsebuje majhno količino faktorja FVIII.

Profilaksa:

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih z VWD 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

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

Število danih enot FVIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na veljavni standard WHO za pripravke FVIII. Aktivnost FVIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno človeško plazmo) ali v i.e. (glede na mednarodni standard za FVIII v plazmi).

Ena i.e. aktivnost FVIII ustreza količini FVIII v enem ml normalne človeške plazme.

Izračun potrebnega odmerka FVIII temelji na izkustveni ugotovitvi, da 1 i.e. FVIII:C/kg BW zviša plazemsko koncentracijo za 1,5 do 2 % normalne aktivnosti. Potrebno odmerjanje je določeno z uporabo naslednje formule:

$$\text{Potrebno število i.e.} = \text{BW (kg)} \times \text{želeno zvišanje FVIII (\%)} (\text{i.e./dl}) \times 0,5 \text{ i.e./kg}$$

Pri določitvi odmerka in pogostnosti dajanja zdravila je treba vedno upoštevati klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. Pri naslednjih vrstah krvavitev vrednost FVIII: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.

### Shema zdravljenja pri krvavitvah in kirurških posegih

Stopnja krvavitve/vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija FVIII (%) (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 nezmožnost.
Smrtno nevarne krvavitve	60 – 100	Infuzije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
<b>Kirurški posegi</b>		
<i>Manjši</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler se ne zaceli.
<i>Večji</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 FVIII od 30 do 60 % (i.e./dl).

### Profilaksa:

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A uporabljajte odmerke od 20 do 40 i.e. zdravila Wilate/kg BW 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 potrebno 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 potrebno očistek ponovno izračunati vsak dan s pomočjo formule za stanje dinamičnega ravnovesja in z uporabo izmerjene koncentracije in znane hitrosti infundiranja.

V času zdravljenja svetujemo ustrezno določanje koncentracij FVIII:C, ki naj služi kot vodilo pri izbiri odmerka in pogostnosti ponovnega dajanja infuzij. Še posebej pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s pomočjo koagulacijskih testov (FVIII:C). Odziv na zdravljenje s FVIII se lahko razlikuje pri posameznih bolnikih, ki dosegajo različne koncentracije *in vivo*, in kažejo različne razpolovne dobe.

Vse bolnike je potrebno spremljati glede nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) proti faktorju FVIII. Če niste dosegli pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi ali če z ustreznim odmerkom niste mogli obvladati krvavitve, je potrebno opraviti preiskavo, da ugotovite, ali so prisotni zaviralci faktorja FVIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralcev zdravljenje s faktorjem FVIII morda ne bo učinkovito, zato premislite o drugih možnostih zdravljenja. Zdravljenje takšnih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v oskrbi bolnikov z motnjami hemostaze. Glejte tudi poglavje 4.4.

Ni zadostnih podatkov, da bi lahko uporabo zdravila Wilate priporočili pri bolnikih, mlajših od 6 let.

### **Način uporabe**

Za intravensko injiciranje po rekonstituciji s priloženim vehiklom. Glejte poglavje 6.6.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.

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

Kot pri vseh beljakovinskih pripravkih za intravensko infundiranje, pridobljenih iz plazme, lahko pride tudi pri tem zdravilu do preobčutljivostnih reakcij alergijskega tipa. Ves čas infundiranja je treba bolnike natančno spremljati in jih skrbno opazovati, da ugotovite morebitne simptome.

Bolnike je potrebno poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno s koprivnico, splošno urtikarijo, tiščanjem v prsih, piskanjem v pljučih, hipotenzijo in anafilaksijo. Če se pojavijo alergijski simptomi, mora bolnik nemudoma prekiniti injiciranje in se posvetovati s svojim zdravnikom.

V primeru šoka je potrebno upoštevati veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka.

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 novo nastajajoče se viruse in druge povzročitelje okužb.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so HIV, HBV in HCV, pa tudi proti virusu HAV, 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).

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolniku date zdravilo Wilate, zapišete ime in številko serije zdravila za ohranjanje povezave med bolnikom in serijo zdravila.

Pri bolnikih, ki redno/večkrat prejemajo koncentrate FVIII/VWF, pridobljene iz človeške plazme, razmislimo o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B).

#### Von Willebrandova bolezen (VWD)

Pri uporabi pripravkov VWF, ki vsebuje tudi FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko pride pri nadaljnjem zdravljenju do čezmernega povečanja vrednosti FVIII:C. Pri bolnikih, ki prejemajo pripravke VWF s FVIII, je potrebno 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 proti venskim trombembolizmom, v skladu s tekočimi priporočili.

Pri bolnikih z VWD, še posebej tistih s tipom 3, se lahko pojavijo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti VWF. Če ne dosežete pričakovane plazemske koncentracije VWF:RC<sub>0</sub> 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 potrebno razmisliti o uporabi drugih možnosti zdravljenja. Zdravljenje takšnih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami v oskrbi bolnikov z motnjami hemostaze.

#### Hemofilija A

Nastanek nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) proti FVIII je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so običajno imunoglobulini IgG, ki zavirajo koagulantno delovanje FVIII, njihova količina pa je določena v prilagojenih enotah Bethesda (BU= Bethesda units) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je povezano s stopnjo izpostavljenosti antihemofilnemu FVIII in je tveganje največje v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Po prvih 100 dnevih izpostavljenosti pa se zaviralci pojavijo le redko. Bolnike, zdravljenega s faktorjem FVIII, je potrebno torej pazljivo spremljati glede morebitnega nastanka zaviralcev z ustreznimi kliničnimi opazovanji in laboratorijskimi preiskavami (glejte tudi poglavje 4.8).

Primeri ponavljajočega se pojavljanja zaviralcev (v nizkem titru) so bili po prehodu z enega zdravila s FVIII na drugega opaženi pri predhodno zdravljenih bolnikih, pri katerih je izpostavljenost trajala več kot 100 dni in so imeli razvoj zaviralcev v anamnezi. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati zaradi pojava zaviralcev po prehodu na drugo zdravilo.

To zdravilo vsebuje do 2,55 mmol natrija (58,7 mg) na odmerek pri jakosti 450 i.e. FVIII in 400 i.e. VWF/vialo ter do 5,1 mmol natrija (117,3 mg) na odmerek pri jakosti 900 i.e. FVIII in 800 i.e. VWF/vialo. To morajo upoštevati bolniki na dieti z omejeno količino natrija.

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

Niso znane nikakršne interakcije z drugimi zdravili.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Študije razmnoževanja pri živalih niso bile opravljene s FVIII/VWF.

##### Von Willebrandova bolezen (VWD)

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**

Nobenh vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

#### **4.8 Neželeni učinki**

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

<u>Razvrstitev po organskih sistemih</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>	<u>Zelo redki</u>
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije		anafilaktični šok
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		povišana telesna temperatura	
Preiskave		zaviralci FVIII	zaviralci VWF

občasni (> 1/1.000, < 1/100)

redki (>1/10.000, <1/1.000)

zelo redki (<1/10.000), vključno z osamljenimi primeri

### Von Willebrandova bolezen (VWD)

Pri bolnikih z VWD, še posebej pri tistih s tipom 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 lahko obarjajo in so lahko združena s pojavom anafilaktične reakcije. Zato je potrebno 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. Zato je potrebno ogrožene bolnike spremljati glede zgodnjih znakov tromboze. Uvesti jim je treba tudi profilakso pred venskimi trombembolizmi, 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 se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) FVIII. Če se takšni zaviralci pojavijo, se bo motnja pokazala kot nezadosten klinični odziv. V takšnih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Izkušnje z uporabo zdravila Wilate pri predhodno nezdravljenih bolnikih so omejene. V kliničnem preskušanju, v katerem je bilo z zdravilom Wilate zdravljenih 24 predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so bili zdravilu izpostavljeni najmanj 50 dni, so samo pri treh bolnikih zaznali persistentne in klinično manifestne zaviralce v titru nad 5 B.e./ml. Pri treh bolnikih so se pojavili zaviralci v nizkem, prehodnem titru brez kliničnih manifestacij, pri dveh bolnikih pa se je samo enkrat pojavil zaviralec v nizkem titru brez nadaljnjih posledic.

Glejte tudi poglavje 4.2. Pri predhodno zdravljenih bolnikih ni bilo opaziti pojava zaviralcev.

Za varnost glede prenosljivih povzročiteljev bolezni glejte poglavje 4.4.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O simptomih prevelikega odmerjanja človeškega FVIII ali VWF niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo tromboembolični dogodki.

### **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Oznaka ATC: B02BD06

Von Willebrandova bolezen (VWD)

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 (VWD) 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 povzroči zapoznelo popraviljanje, ki je povezano s pomanjkanjem FVIII. Pri intravenskem dajanju se VWF veže na endogeni FVIII (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 FVIII) ponovno vzpostavimo normalno koncentracijo FVIII:C, kar je sekundarni učinek po prvem infundiranju. Z dajanjem pripravka VWF, ki vsebuje FVIII, se normalna koncentracija FVIII:C povrne takoj po prvem infundiranju.

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

#### **Hemofilija A**

Kompleks FVIII/VWF je sestavljen iz dveh molekul (FVIII in VWF) z različnimi fiziološkimi funkcijami. Ko ga infundiramo bolniku s hemofilijo, se FVIII veže na VWF v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran FVIII (FVIIIa) deluje kot kofaktor za aktiviran faktor IX (FIXa) in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X (FXa), FXa pa



pretvori protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin, da lahko nastane krvni strdek.

Hemofilija A je spolno vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšanih koncentracij FVIII:C in vodi do obilnih krvavitev v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali pa zaradi poškodb pri nezgodah ali kirurških posegih. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo FVIII in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja ter ureditev nagnjenosti h krvavitvam.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Von Willebrandova bolezen (VWD)

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 VWD vseh tipov, so bili ugotovljeni naslednji rezultati.

Parameter	VWD vseh tipov					VWD tipa 1					VWD tipa 2					VWD 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 ½ (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

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

FVIII:C upada po dvofazni eksponentni razpadni krivulji. V začetni fazi se porazdelitev med znotrajžilnim prostorom in drugimi razdelki (telesnimi tekočinami) pojavi 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**

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

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

## **6 Farmaceutski 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**

Zdravila Wilate ne smemo mešati z drugimi zdravili ali ga dajati skupaj z drugimi intravenskim pripravki v istem infuzijskem setu.

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana za čas 12 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 prvič vzamete zdravilo iz hladilnika. Novi rok uporabnosti si mora bolnik zapisati na zunanjo ovojnino. Rekonstituirano raztopino smete uporabiti samo enkrat. Morebitno preostalo raztopino zavrzite.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Velikosti pakiranj:

### **Wilate 450 i.e./400 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 z odmično zaporko

1 vialo z vehiklom (5 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80), iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz klorobutilne gume) in zatesnjeno z odmično zaporko

1 pakiranje z medicinskimi pripomočki (1 brizga za enkratno uporabo, 1 pretočni set [1 dvojna igla in 1 filtrska igla], 1 infuzijski set)

2 alkoholna zloženca

### **Wilate 900 i.e./800 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 z odmično zaporko

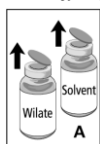
1 vialo z vehiklom (10 ml vode za injekcije z 0,1 % polisorbata 80), iz stekla tipa I, zaprto z zamaškom (iz klorobutilne gume) in zatesnjeno z odmično zaporko

1 pakiranje z medicinskimi pripomočki (1 brizga za enkratno uporabo, 1 pretočni set [1 dvojna igla in 1 filtrska igla], 1 infuzijski set)

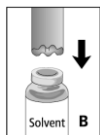
2 alkoholna zloženca

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

1. Segrejte vehikel in prašek v zaprtih vialah do sobne temperature. Če za segrevanje uporabljate vodno kopel, morate preprečiti stik gumijastih zamaškov (brez lateksa) in zapork na vialah z vodo. Temperatura vodne kopeli ne sme biti višja od 37 °C.
2. Snemite zaporki z viala s praškom in viala z vehiklom (slika A) in razkužite gumijasta zamaška z alkoholnim zložencem.



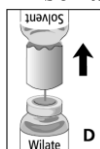
3. Vialo z vehiklom postavite na ravno površino. Postavite dvojno iglo z valovitim robom na vialo z vehiklom (t.j. "val na vodo") in jo potisnite navzdol do konca (slika B).



4. Postavite vialo s koncentratom na ravno površino. Snemite zaščitni pokrovček z dvojne igle in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili izpostavljenega vrha igle. Vialo z vehiklom in postavljeno dvojno iglo držite obrnjeno narobe in z iglo hitro predrite osrednji del zamaška na viali s koncentratom ter jo potisnite navzdol do konca (slika C). Vakuum v viali s koncentratom bo posesal vehikel vanjo.



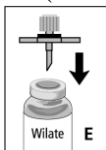
5. Vialo z vehiklom in dvojno iglo odstranite iz viala s praškom (slika D). Zdravilo Wilate se raztoplja hitro, zato je dovolj, da samo počasi obračate vialo.



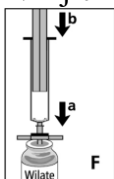
Raztopina je bistra do rahlo opalescentna. Motnih raztopin ali raztopin z vidnimi skupki ne smete uporabljati.

## **Injiciranje:**

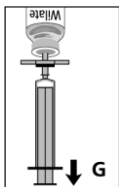
1. Snemite zaščitni pokrov s filtra in predrite gumijasti zamašek na viali s koncentratom (slika E).



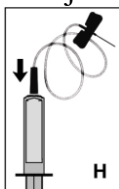
2. Bat potegnite iz brizge, da boste vanjo posesali nekaj zraka.
3. Snemite zaporo s filtra in postavite brizgo na filter (slika Fa).
4. Injicirajte zrak v vialo (slika Fb).



5. Vialo s postavljenno brizgo obrnite narobe in posesajte raztopino v brizgo (slika G).



6. Odstranite brizgo s filtra.
7. Mesto, kamor boste injicirali zdravilo, očistite z alkoholnim zložencem.
8. Pritrdite metuljček na brizgo (slika H) in takoj intravensko injicirajte pripravek. Hitrost injiciranja: 2 do 3 ml na minuto.



9. Če bolnik prejme več kot eno vialo koncentrata, lahko za vse uporabite isti metuljček. Pri dajanju več vial koncentrata lahko tudi uporabite isto brizgo. Vedno uporabite nov filter, ko sesate raztopino iz viale.

---

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

## **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Octapharma (IP) Limited  
The Zenith Building  
26 Spring Gardens  
Manchester M2 1AB  
Velika Britanija

## **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Wilate 450 i.e./400 i.e. - Reg. št.: 5363-I-723/10  
Wilate 900 i.e./800 i.e. - Reg. št.: 5363-I-724/10

## **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

20/04/2010

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Zadnja revizija: 23.05.2010