Wilate 1000 I.E. VWF und 1000 I.E. FVIII

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wilate, hergestellt aus menschlichem Plasma, ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, welche nominal 1000 I.E. humanen von Willebrand-Faktor (VWF) und humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII) pro Durchstechflasche enthält.
Wilate enthält etwa 100 I.E./ml VWF vom Menschen nach Auflösen in 10 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80.
Die spezifische Aktivität von Wilate beträgt mehr als 67 I.E. VWF:RCo/mg Protein.
Die Bestimmung der VWF-Aktivität (I.E.) erfolgt als Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (VWF:RCo) unter Verwendung des Internationalen Standards für VWF-Konzentrat (WHO).
Wilate enthält etwa 100 I.E./ml FVIII vom Menschen nach Auflösen in 10 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80.
Die Bestimmung der FVIII-Aktivität (I.E.) erfolgt mittels chromogenem Testverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch. Die spezifische Aktivität von Wilate beträgt mehr als 67 I.E. FVIII:C/mg Protein.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Pulver, gefriergetrocknet: weißes oder leicht gelbliches Pulver oder krümelige Substanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Von-Willebrand-Syndrom

Vorbeugung und Behandlung von Blutungen oder Behandlung von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit von Willebrand-Syndrom (VWS), wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) allein unwirksam oder kontraindiziert ist.

Hämophilie A

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur unter Aufsicht eines in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Das Arzneimittel ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und der gesamte Inhalt sollte verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Von-Willebrand-Syndrom

Das Verhältnis von VWF-Ristocetin-Kofaktor-Aktivität zu FVIII-Aktivität ist 1:1. Generell erhöht eine Einheit VWF:RCo und FVIII:C /kg KG die Plasmalevel um 1,5 – 2% der normalen Aktivität des jeweiligen Proteins. Normalerweise werden ca. 20-50 I.E. Wilate/kg KG gegeben, um eine ausreichende Hämostase zu erreichen. Dies erhöht den VWF:RCo und FVIII:C im Patienten um ca. 30-100%.
Als Initialdosis können 50-80 I.E. Wilate/kg KG nötig sein, insbesondere bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom Typ 3, bei denen zur Erhaltung eines ausreichenden Plasmaspiegels höhere Dosierungen nötig sein können, als bei anderen Typen des Von-Willebrand-Syndroms.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Wilate bei Kindern unter 6 Jahren sind bisher keine ausreichenden Daten vorhanden.

Prävention von Blutungen bei Operationen und schweren Traumata:

Zur Prävention von Blutungen im Rahmen von Operationen sollte die Gabe von Wilate 1 – 2 Stunden vor dem Eingriff erfolgen.
Es sollten VWF:RCo-Plasmaspiegel von ≥60 I.E./dl (≥60%) und FVIII:C-Plasmaspiegel von ≥40 I.E./dl (≥40%) erreicht werden.
Während der Behandlung sollte eine entsprechende Dosis alle 12 – 24 Stunden gegeben werden. Die Dosierung und die Dauer der Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, der Art und der Schwere der Blutung, sowie nach den VWF:RCo- und FVIII:C- Plasmaspiegeln.
Bei Verwendung eines FVIII-haltigen VWF-Präparates sollten die FVIII:C-Plasmaspiegel überwacht werden, um andauernd erhöhte FVIII-Plasmaspiegel aufzudecken. Diese können das Risiko einer Thrombose erhöhen, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen und labordiagnostischen Risikofaktoren. Im Falle sehr hoher FVIII:C-Plasmaspiegel, sollte eine Dosisreduzierung und/oder Verlängerung des Dosierungsintervalls bzw. der Einsatz von VWF-Präparaten mit niedrigem FVIII-Gehalt erwogen werden.

Prophylaxe:

Für eine Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei VWS-Patienten sind 20 – 40 I.E. Wilate pro kg Körpergewicht zwei- oder dreimal wöchentlich zu verabreichen. In manchen Fällen, zum Beispiel bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, können höhere Dosen erforderlich sein.

Hämophilie A

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Schweregrad des FVIII-Mangels sowie von Ort und

Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.
Die Anzahl der zu verabreichenden FVIII-Einheiten ist in Internationalen Einheiten angegeben (I.E.), für die der aktuelle WHO-Standard für FVIII-Produkte gilt. FVIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen Internationalen Standard für FVIII im Plasma) angegeben. Eine Internationale Einheit (I.E.) der Aktivität des FVIII vom Menschen entspricht der FVIII-Menge in 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfstherapie:

Die Dosisberechnung basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 I.E. FVIII:C pro kg KG die FVIII-Aktivität um 1,5% bis 2% der normalen Aktivität erhöht.
Die notwendige Dosis kann mit folgender Formel bestimmt werden:
Erforderliche Einheiten = KG (kg) x gewünschter FVIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 I.E./kg
Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Gabe sollten sich im Einzelfall immer an der klinischen Wirksamkeit orientieren.
Im Falle der aufgeführten hämorrhagischen Ereignisse sollte die FVIII-Aktivität in dem entsprechenden Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel (in% von normal oder IE/dl) sinken. Die nachfolgende Tabelle kann als Richtlinie zur Festlegung der Dosis bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen dienen.

Behandlungsschema bei Blutungen und Operationen

Blutungsgrad/Art der chirurgischen Intervention	***Notwendiger FVIII-Spiegel (%) (I.E./dl)***	***Behandlungshäufigkeit (Stunden) und -dauer (Tage)***
Blutungen		
Frühstadium von Gelenk- und Muskelblutungen, oder Blutungen im Mund	20 – 40	Alle 12 – 24 Stunden wiederholen. Für mindestens 1 Tag bzw. bis die durch Schmerzen angezeigte Blutung sistiert oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Blutungen, Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Alle 12 – 24 Stunden wiederholen. Für 3 bis 4 Tage oder länger bis Schmerzen und gegebenenfalls Bewegungseinschränkungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Alle 8 – 24 Stunden wiederholen bis die Bedrohung abgewendet ist.
Operationen		
Kleine Eingriffe (einschließlich Zahnextraktionen)	30 – 60	Alle 24 Stunden, für mindestens 1 Tag bzw. bis Heilung erfolgt.
Große Operationen	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Alle 8 – 24 Stunden wiederholen bis adäquate Wundheilung erfolgt. Anschließend noch weitere 7 Tage therapieren, um einen FVIII-Spiegel von 30% – 60% (I.E./ dl) aufrecht zu erhalten.

Vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe):

Ist eine Langzeitprophylaxe gegen Blutungen, bei Patienten mit schwerer Hämophilie A angezeigt, sollte Wilate in Dosen von 20 – 40 I.E pro kg KG im Intervall von 2 – 3 Tagen verabreicht werden. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kontinuierliche Infusion:

Vor Operationen sollte eine pharmakokinetische Analyse durchgeführt werden, um die Clearance abschätzen zu können. Die initiale Infusionsrate kann folgendermaßen errechnet werden:
Infusionsrate (I.E./kg/h) = Clearance (ml/kg/h) x gewünschter/gemessener Steady State Wert (I.E./ml)
Nach den ersten 24 Stunden der kontinuierlichen Infusion sollte die Clearance täglich unter Verwendung dieser Steady State Gleichung mit dem gemessenen Wert und der verwendeten Infusionsrate errechnet werden.
Während der Behandlung sollte der FVIII-Spiegel entsprechend bestimmt werden, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Gabe zu steuern. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie (FVIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.
Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf FVIII variieren, wobei unterschiedliche Werte der in-vivo Recovery und Halbwertzeiten erreicht werden .

Zuvor unbehandelte Patienten

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Wilate bei Hämophilie A bei Kindern unter 6 Jahren sind bisher keine ausreichenden Daten vorhanden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.
Die Injektions- bzw. Infusionsrate sollte 2 – 3 ml pro Minute nicht überschreiten.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen intravenös zu verabreichenden Plasmaproteinprodukten ist eine Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen) möglich. Patienten sollten daher während der gesamten Injektionszeit überwacht werden.
Patienten sollten über die ersten Zeichen von Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen einschließlich Ausschlag, generalisierter Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stridor, Hypotonie bis hin zum anaphylaktischen Schock) aufgeklärt werden.
Beim Auftreten allergischer Symptome sollen Patienten die Behandlung sofort abbrechen und einen Arzt aufsuchen. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schocktherapie anzuwenden.
Zur Prävention von Infektionen, die durch die Verwendung von Arzneimitteln aus humanem Blut oder Plasma übertragen werden können, werden Standard-Maßnahmen ergriffen. Diese Maßnahmen beinhalten Auswahl der Spender, Testung der Einzelspenden und des Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und effektive Verfahrensschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren.
Trotzdem kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Agenzien bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren oder andere Erreger.
Die Maßnahmen werden als wirksam für umhüllte Viren wie Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus angesehen.
Die Maßnahmen können von begrenzter Wirksamkeit gegen nicht umhüllte Viren wie Parvovirus B19 sein.
Eine Parvovirus B19-Infektion kann für schwangere Frauen (Infektion des Fetus) und Patienten mit Immunschwäche oder mit gesteigerter Produktion von roten Blutkörperchen (z.B. hämolytische Anämie) schwerwiegende Folgen haben.
Bei jeder Verabreichung von Wilate müssen der Name und die Chargennummer des Präparates dokumentiert werden, um die Chargennachverfolgung zum Patienten zu gewährleisten.
Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma (z.B. VWF/FVIII-haltige Präparate) erhalten, wird ein angemessener Hepatitisimpfschutz (Hepatitis A und B) empfohlen.

Von-Willebrand-Syndrom

Bei Verwendung eines FVIII-haltigen VWF-Präparates sollte der behandelnde Arzt berücksichtigen, dass eine über längere Zeit fortgesetzte Therapie zu einem starkem Anstieg von FVIII:C führen kann. Bei Patienten, die FVIII-haltige VWF-Präparate erhalten, sollte daher der FVIII:C Plasmaspiegel überwacht werden, um anhaltend übermäßig hohe FVIII:C Spiegel zu vermeiden, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen können.
Das Auftreten von thrombotischen Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder labordiagnostisch nachgewiesenen Risikofaktoren, ist für FVIII-haltige VWF-Präparate beschrieben. Daher sind Patienten mit Risikofaktoren auf frühe Zeichen einer Thrombose zu überwachen. Generell sollte eine Thrombosephrophylaxe entsprechend den aktuellen Empfehlungen durchgeführt werden.
Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom, speziell Typ 3, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen VWF bilden. Falls der erwartete Anstieg des VWF:RCo-Plasmaspiegels nicht erreicht wird oder falls die Blutung mit einer entsprechenden Dosis nicht kontrolliert werden kann, sollte ein Test auf VWF-Antikörper durchgeführt werden. Bei Patienten mit hochtitrigem Inhibitor kann die VWF-Therapie ineffektiv sein und andere therapeutische Möglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte von Ärzten erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen haben.

Hämophilie A

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind mit Wilate möglich. Das Präparat enthält zusätzlich zu Faktor VIII Spuren anderer Humanproteine. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen (Atemnot) und Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock.
Im Fall eines Schocks soll eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischen Standard durchgeführt werden.

Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten. Diese Inhibitoren sind normalerweise IgG-Immunglobuline, die gegen die prokoagulative FVIII-Aktivität gerichtet sind und werden in modifizierten Bethesda-Einheiten (BE) pro ml Plasma per quantifiziert. Das Risiko der Inhibitorbildung steht im Zusammenhang mit der Menge des applizierten FVIII, wobei das größte Risiko innerhalb der ersten 20 Behandlungstage besteht. In seltenen

Fällen treten Inhibitoren auch nach den ersten 100 Behandlungstagen auf.
Bei Patienten mit Inhibitoren in der Anamnese und mehr als 100 Expositionstagen wurden bei Umstellung auf andere FVIII-Präparate Fälle von wiederkehrenden, niedrigtitrigen Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach einer Umstellung sorgfältig auf die Entstehung von Inhibitoren zu überwachen.
Im Allgemeinen sollten Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, durch angemessene klinische Beobachtungen und Labortests sorgfältig auf die Entwicklung eines Inhibitors hin überwacht werden. Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel im Plasma nicht erzielt werden, oder die Blutung nicht durch eine angemessene Dosis unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte auf das Vorhandensein von Faktor VIII-Inhibitoren getestet werden. Bei Patienten mit einem hohen Inhibitorspiegel ist eine Faktor VIII-Therapie möglicherweise nicht wirksam und es sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die im Umgang mit Hämophilie und Faktor VIII-Inhibitoren Erfahrung haben.
Wilate 500 (500 I.E. VWF und FVIII) enthält bis zu 2,55 mmol (58,7 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Wilate 1000 (1000 I.E. VWF und FVIII) enthält bis zu 5,1 mmol (117,3 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die auf eine natriumarme Ernährung achten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit VWF/FVIII nicht durchgeführt.

Von-Willebrand-Syndrom

Erfahrungen zur Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen nicht vor. Wilate sollte bei schwangeren oder stillenden Frauen mit Von-Willebrand-Syndrom nur angewendet werden, wenn dies eindeutig indiziert ist. Es sollte berücksichtigt werden, dass der Geburtsvorgang ein erhöhtes Blutungsrisiko bei diesen Frauen darstellt.

Hämophilie A

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Wilate bei schwangeren oder stillenden Frauen nur angewendet werden, wenn dies eindeutig indiziert ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wilate hat keinen negativen Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z.B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Stridor) wurden selten bei Patienten beobachtet, in einigen Fällen bis zur Ausbildung eines anaphylaktischen Schocks.
In seltenen Fällen wurde eine erhöhte Körpertemperatur festgestellt.
Von-Willebrand-Syndrom
Bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom, speziell Typ 3 Patienten, können in sehr seltenen Fällen Inhibitoren gegen den VWF gebildet werden. Das Auftreten solcher Inhibitoren manifestiert sich in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit. Diese Inhibitoren können in enger Assoziation mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Deswegen sollten Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf Inhibitoren getestet werden.
Es wird empfohlen, in diesen Fällen ein spezialisiertes Hämophiliezentrum aufzusuchen.
Bislang wurden keine Fälle von VWF-Inhibitoren in klinischen Studien oder in der Anwendung nach der Zulassung von Wilate berichtet.
Es besteht ein Risiko für thrombotische Ereignisse, besonders bei Patienten mit bekannten klinischen oder labordiagnostisch nachgewiesenen Risikofaktoren. Eine Thromboseprophylaxe entsprechend der aktuellen Empfehlungen eingeleitet werden.
Bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom, die FVIII-haltige VWF-Produkte erhalten, können anhaltend hohe FVIII:C-Plamaspiegel zu einem erhöhten Thromboserisiko führen.

Hämophilie A

Bei Hämophilie-A-Patienten können sich Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen FVIII bilden. Das Auftreten solcher Inhibitoren manifestiert sich in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit. Es wird empfohlen, in diesen Fällen ein spezialisiertes Hämophiliezentrum aufzusuchen.
Die Erfahrung mit Wilate bei nicht behandelten Patienten ist begrenzt. In einer klinischen Studie mit 24 unbehandelten Patienten mit mindestens 50 Expositionstagen wurden bei nur drei Patienten nach der Behandlung mit Wilate persistierende und klinisch relevante Inhibitoren mit über 5 BE/ml (Bethesda-Einheiten) festgestellt. Drei Patienten entwickelten niedrigtitrige und transiente Inhibitoren ohne klinische Auswirkungen. Bei zwei Patienten wurden niedrigtitrige Inhibitoren nur bei einer einzigen Messung festgestellt, die bei wiederholter Messung nicht bestätigt wurden.

Siehe auch 4.2. Es wurden keine Inhibitor Entwicklungen bei vorher behandelten Patienten beobachtet.
Zu Informationen zur Virussicherheit siehe 4.4.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention bestimmt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organklasse	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits-reaktion		Anaphylaktischer Schock
Allgemeine Er-krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	
Untersuchungen		FVIII-Inhibitoren	VWF-Inhibitoren

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen (Details siehe unten).

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung mit humanem VWF/FVIII wurden bislang nicht beobachtet. Thromboembolische Komplikationen können bei massiver Überdosierung auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihaemorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren:
Von-Willebrand-Faktor und Gerinnungsfaktor VIII in Kombination
ATC-Code: B02BD06

Von-Willebrand-Syndrom

VWF (im Konzentrat) ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie körpereigener VWF.

Die Verabreichung von VWF erlaubt die Korrektur von Blutgerinnungsstörungen bei Patienten, die an VWF-Mangel leiden, auf zwei Ebenen:

– VWF stellt die Plättchen-Adhäsion an das vaskuläre Sub-Endothelium an der Stelle der vaskulären Verletzung wieder her (da es an das vaskuläre Sub-Endothelium und an die Plättchenmembran bindet). VWF sorgt für die primäre Hämostase, was durch die Verkürzung der Blutungszeit sichtbar wird. Dieser Effekt tritt unmittelbar auf und hängt zum Großteil vom Grad der Polymerisation des Proteins ab;
– VWF führt zur verzögerten Korrektur eines assoziierten FVIII-Mangels. Intravenös verabreichter VWF bindet an den endogenen FVIII (der normalerweise vom Patienten produziert wird) und stabilisiert diesen, wodurch er eine rasche Degradation verhindert.

Die Gabe von reinem VWF (VWF-Präparat mit geringem FVIII-Gehalt), stellt den FVIII:C-Plasmaspiegel nach der ersten Infusion erst mit Verzögerung wieder her.

Die Gabe von FVIII-haltigen VWF-Präparaten stellt den FVIII:C-Plasmaspiegel nach der ersten Infusion sofort wieder her.

Neben seiner Schutzfunktion für den FVIII vermittelt der VWF die Adhäsion der Plättchen an einem Verletzungsort und spielt eine Rolle bei der Plättchenaggregation.

Hämophilie A

Der Faktor VIII/Von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (FVIII und VWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen.

Infundierter FVIII bindet an den VWF im Kreislauf des Hämophilie-Patienten.

Aktivierter FVIII (FVIIIa) ist ein Kofaktor für aktivierten Faktor IX (FIXa) und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X zu aktiviertem Faktor X (FXa). Faktor Xa wandelt Prothrombin zu Thrombin, welches dann Fibrinogen zu Fibrin umwandelt, wodurch sich ein Gerinnsel bilden kann.

Hämophilie A ist in der Regel eine geschlechtsbezogene erbliche Blutgerinnungsstörung, die auf verringerte Spiegel von FVIII:C zurückzuführen ist. Sie kann zu massiven Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren

Organen führen, die entweder spontan auftreten oder als Folge von Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen.
Durch die Substitutionstherapie wird der FVIII-Spiegel im Plasma erhöht und somit ist eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und der Blutungstendenz möglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Von-Willebrand-Syndrom

Der VWF (im Konzentrat) ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie der körpereigene VWF.
Basierend auf der Meta-Analyse von drei pharmakokinetischen Studien mit auswertbaren Daten von 24 Patienten mit allen VWS Typen wurden die folgenden Ergebnisse beobachtet:

	Alle VWS-Typen					***VWS-Typ 1***					***VWS-Typ 2***					***VWS-Typ 3***				
Parameter	***N***	Mittel	SD	Min.	Max.	***N***	Mittel	SD	Min.	Max.	***N***	Mittel	SD	Min.	Max.	***N***	Mittel	SD	Min.	Max.
Recovery (%/IE/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
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (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
Clearance (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

SD = Standardabweichung
AUC = area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bezogen auf das KG)
$T_{1/2}$ = Halbwertzeit
MRT mean residence time (Mittlere Verweildauer)

Hämophilie A

FVIII (im Konzentrat) ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie körpereigener FVIII.
Nach Injektion des Produktes bleiben ungefähr 2/3 bis 3/4 des FVIII in Zirkulation. Die FVIII:C-Aktivität im Plasma sollte zwischen 80%-120% der erwarteten FVIII:C-Aktivität liegen.
Die FVIII:C-Aktivität verringert sich exponentiell in zwei Phasen. Zunächst erfolgt eine Verteilung zwischen dem intravasculären und anderen Kompartimenten (Körperflüssigkeiten) mit einer Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 6 Stunden aus dem Plasma. In der folgenden langsameren Phase variiert die Halbwertzeit zwischen 8 und 18 Stunden, mit einem Durchschnitt von 15 Stunden. Dies entspricht der biologischen Halbwertzeit.
Für Wilate wurden in einer klinischen Pharmakokinetikstudie die folgenden Resultate mit 12 Patienten ermittelt (chromogene Methode, Doppelbestimmung):

Parameter	***Initialwerte***		***6-Monatswerte***	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Recovery %/IE/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC_{norm} % * h/IU/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Halbwertzeit (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
Clearance mL/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

SD = Standardabweichung
AUC = area under the curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bezogen auf das KG)
MRT = mean residence time (Mittlere Verweildauer)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Wilate enthaltenen Wirkstoffe VWF und FVIII sind normale Bestandteile des menschlichen Plasmas und verhalten sich wie körpereigene Faktoren.
Herkömmliche Tierversuche mit diesen Faktoren würden keine verwertbaren Informationen über die bestehenden klinischen Erfahrungen hinaus erbringen und sind somit nicht erforderlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Natriumchlorid, Glycin, Saccharose, Natriumcitrat und Calciumchlorid.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Wilate nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig mit anderen intravenösen Zubereitungen im gleichen Schlauchsystem verabreicht werden.
Zur intravenösen Gabe soll ausschließlich das beigefügte Injektionsset verwendet werden, da eine Adsorption von FVIII/VWF an den Innenoberflächen anderer Injektionssets zu einem Ausbleiben des Behandlungserfolges führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. 25° C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung jedoch umgehend nach Herstellung zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver und Lösungsmittel im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Die Behältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.
Wilate kann auch bei Raumtemperatur (bis max. 25° C) 2 Monate aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit des Produktes 2 Monate nach der ersten Entnahme aus dem Kühlschrank ab. Das neue Haltbarkeitsdatum muss vom Patienten außen auf dem Karton vermerkt werden.
Die gebrauchsfertige Lösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung verwerfen.
Zu den Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:
Wilate 500 I.E. VWF und 500 I.E. FVIII
1 Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver, Typ I Glas verschlossen mit einem Bromobutylstopfen und einem Flip-off Schnappdeckel
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, Typ I Glas verschlossen mit einem Chlorobutylstopfen und einem Flip-off Schnappdeckel (5 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80)
1 Gerätesatz bestehend aus 1 Transferset [Mix2Vial®], 1 Flügelkanüle, 1 Einmalspritze
2 Alkoholtupfer
Wilate 1000 I.E. VWF und 1000 I.E. FVIII
1 Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver, Typ I Glas verschlossen mit einem Bromobutylstopfen und einem Flip-off Schnappdeckel
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, Typ I Glas verschlossen mit einem Chlorobutylstopfen und einem Flip-off Schnappdeckel (10 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80)
1 Gerätesatz bestehend aus 1 Transferset [Mix2Vial®], 1 Flügelkanüle, 1 Einmalspritze
2 Alkoholtupfer
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Bitte lesen Sie alle Anweisungen durch und befolgen Sie sie sorgfältig.
- Verwenden Sie Wilate nicht mehr nach dem Verfalldatum, das auf dem Etikett und dem Umkarton angegeben ist.
- Bitte achten Sie bei allen Arbeitsschritten strikt auf Keimfreiheit.
- Die gebrauchsfertige Injektionslösung in der Spritze ist klar oder leicht schillernd (opaleszent). Verwenden Sie keine Lösungen, die trübe aussehen oder Rückstände enthalten.
- Das gebrauchsfertige Präparat unmittelbar nach dem Auflösen verwenden, um mikrobielle Verunreinigungen zu verhindern.
- Verwenden Sie bitte ausschließlich das mitgelieferte Injektionszubehör. Die Anwendung anderer Injektions-/ Infusionsbestecke kann mit Risiken verbunden sein oder die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Anleitung für das Auflösen:

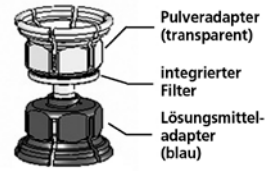
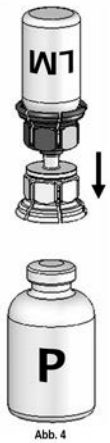


Abb. 1

1. Das Produkt nicht direkt aus dem Kühlschrank verwenden, sondern erst Lösungsmittel und Pulver in den ungeöffneten Flaschen auf Zimmertemperatur bringen.
2. Die Schutzkappen (Schnappdeckel) von der Pulverflasche und Lösungsmittelflasche entfernen und die Gummistopfen beider Flaschen mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer desinfizieren.

3. Das Transferset [Mix2Vial®] ist in Abb. 1 dargestellt. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial-Set mit dem blauen Adapter auf die Lösungsmittelflasche (LM) aufsetzen und nach unten drücken, bis es einrastet (Abb. 2+3).



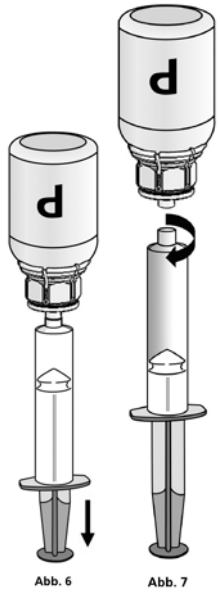
4. Die Pulverflasche (P) auf eine ebene Fläche stellen und festhalten. Die Lösungsmittelflasche (LM) mit dem Mix2Vial-Set umdrehen und senkrecht mit dem transparenten Ende auf die Pulverflasche (P) aufsetzen und nach unten drücken, bis es einrastet (Abb. 4). Das Lösungsmittel fließt automatisch in die Pulverflasche.

5. Während beide Flaschen noch verbunden sind, die Pulverflasche leicht schwenken (nicht schütteln) bis das Pulver gelöst ist. Das Pulver löst sich bei Zimmertemperatur spätestens nach 10 Minuten vollständig. Dabei ist eine leichte Schaumbildung möglich. Dieser Schaum wird sich auflösen. Die Lösungsmittelflasche zusammen mit dem blauen Mix2Vial-Adapter von der Pulverflasche abdrehen (Abb. 5).

   Die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Teil des Mix2Vial-Adapters verwerfen.

Injektion:

Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ihr Puls vor und während der Injektion gemessen werden. Bei einer deutlichen Erhöhung der Pulsfrequenz die Injektion verlangsamen oder kurzfristig unterbrechen.



1. Die Spritze mit dem transparenten Mix2Vial-Adapter der Pulverflasche verbinden. Die Flasche samt Einmalspritze umdrehen und das aufgelöste Präparat in die Spritze aufziehen (Abb. 6).
   Die Injektionslösung in der Spritze sollte klar oder leicht schillernd sein. Nachdem die Lösung in die Spritze überführt wurde, den Spritzenzylinder fassen und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter der Pulverflasche entfernen (Abb. 7). Dabei die Spritze weiter nach unten halten. Verwerfen Sie die leere Pulverflasche mit dem Mix2Vial-Adapter.

2. Vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer desinfizieren.

3. Die beigepackte Flügelkanüle auf die Spritze aufsetzen.
4. Stechen Sie die Flügelkanüle in die gewählte Vene. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion beginnen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen, da dies zur Bildung von Blutgerinnseln führen könnte.
5. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene, wobei die Injektionsgeschwindigkeit höchstens 2 – 3 ml pro Minute betragen sollte.

Wenn Sie mehr als eine Flasche Wilate für eine Behandlung benötigen, können dieselbe Flügelkanüle und dieselbe Spritze wieder benutzt werden. Das Mix2Vial-Set ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Octapharma Pharmazeutika
Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaerstr. 235
1100 Wien

8. Zulassungsnummer

2–00393

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Februar 2012 / 25. August 2014

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.