

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wilate 500, 500 I.E. VWF/500 I.E. FVIII, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intravenösen Injektionslösung.

Wilate 1000, 1000 I.E. VWF/1000 I.E. FVIII, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intravenösen Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wilate liegt als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intravenösen Injektionslösung vor. Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E./1000 I.E. humanen Von-Willebrand-Faktor (VWF) und humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII).

Wilate enthält etwa 100 I.E./ml humanen VWF nach Auflösen in 5 ml/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 humanen Faktor VIII nach Auflösen in 5 ml/10 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80.

Die Bestimmung der FVIII-Aktivität (I.E.) erfolgt mittels chromogenem Testverfahren gem. Europäischem Arzneibuch. Die spezifische Aktivität von Wilate beträgt mehr als 67 I.E. FVIII:C/mg Protein.

Wilate wird aus menschlichem Plasma hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Wilate 500: 11,7 mg Natrium pro ml rekonstituierte Lösung (58,7 mg Natrium pro Durchstechflasche).

Wilate 1000: 11,7 mg Natrium pro ml rekonstituierte Lösung (117,3 mg Natrium pro Durchstechflasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Von-Willebrand-Erkrankung

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

Hämophilie A

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung hat unter Aufsicht eines in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfahrenen Arztes zu erfolgen. Die Arzneimittel sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt und der gesamte Inhalt sollte verwendet werden. Nicht verwendete Arzneimittel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Von-Willebrand-Erkrankung

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 Aktivität um 1,5-2 I.E./dl des jeweiligen Proteins.

Es sollten VWF:RCo-Plasmaspiegel von $> 0,6$ I.E./ml (60 %) und FVIII:C-Plasmaspiegel von $> 0,4$ I.E./ml (40 %) erreicht werden.

Normalerweise werden ca. 20-50 I.E. Wilate/kg KG gegeben, um eine ausreichende Hämostase zu erreichen.

Als Initialdosis können 50-80 I.E. Wilate/kg nötig sein, insbesondere bei Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung Typ 3, bei denen zur Erhaltung eines ausreichenden Plasmaspiegels höhere Dosierungen nötig sein können als bei anderen Typen der Von-Willebrand-Erkrankung.

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 ist eine entsprechende Dosis alle 12-24 Stunden zu geben. Die Dosierung und die Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Wirksamkeit, der Art und der Schwere der Blutung, sowie nach den VWF:RCo- und FVIII:C- Plasmaspiegeln.

Bei Verwendung eines FVIII-haltigen VWF-Präparates ist vom behandelnden Arzt zu berücksichtigen, dass Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung, die über einen längeren Zeitraum mit FVIII-haltigen VWF-Produkten behandelt werden, deutlich erhöhte FVIII:C-Plasmaspiegel aufweisen können. 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.

Vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe):

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

Kinder und Jugendliche

Wilate kann bei Kindern jeden Alters angewendet werden. Die Dosierung richtet sich nach denselben Leitlinien wie bei Erwachsenen und ist an den klinischen Zustand des Patienten sowie an dessen VWF:RCo- und FVIII:C-Plasmaspiegel anzupassen. Bei jüngeren Patienten können aufgrund einer geringeren Recovery und einer kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zu Erwachsenen kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Zur Behandlung von Blutungen bei Kindern unter 6 Jahren wird eine Initialdosis von 50 bis 80 I.E./kg und eine Erhaltungsdosis von 30 bis 50 I.E./kg empfohlen. Zur Einleitung einer Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Kindern unter 6 Jahren sollten Dosen von 30 bis 50 I.E./kg, verabreicht 2- bis 3-mal pro Woche, in Betracht gezogen werden.

Hämophilie A

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit wiederholter Infusionen werden geeignete Bestimmungen der Faktor-VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der einzelnen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosis auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Dosierung

Dosis und Dauer der Therapie hängen vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels sowie vom Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Die Anzahl der zu verabreichenden Faktor-VIII-Einheiten ist in Internationalen Einheiten angegeben (I.E.), die sich auf den derzeitigen WHO-Konzentrat-Standard für Faktor-VIII-Produkte beziehen. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder bevorzugt in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Faktor-VIII-Menge in 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der erforderlichen Dosis an Faktor VIII basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die FVIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2% der normalen Aktivität erhöht.

Die notwendige Dosis kann mit folgender Formel bestimmt werden:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 I.E./kg

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung orientieren sich im Einzelfall immer an der klinischen Wirksamkeit.

Im Falle der aufgeführten hämorrhagischen Ereignisse darf die Faktor-VIII-Aktivität in dem entsprechenden Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel (in % von normal oder I.E./dl) sinken.

Die nachfolgende Tabelle kann als Richtlinie zur Festlegung der Dosis bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen dienen:

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

Blutungsgrad/Art der chirurgischen Intervention	Notwendiger Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Behandlungshäufigkeit (Stunden) und -dauer (Tage)
		Faktor-VIII-Spiegel von 30%-60% (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

Vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe):

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kontinuierliche Infusion:

Vor Operationen ist eine pharmakokinetische Analyse durchzuführen, um die Clearance abschätzen zu können. Die initiale Infusionsrate kann folgendermaßen errechnet werden:

Infusionsrate (I.E./kg/h) = Clearance (ml/kg/h) x gewünschter Spiegel (I.E./ml)

Nach den ersten 24 Stunden der kontinuierlichen Infusion wird die Clearance täglich unter Verwendung der o.g. Gleichung mit dem gemessenen Wert und der verwendeten Infusionsrate errechnet.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Wilate bei Hämophilie A bei Kindern unter 6 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Die Injektions- bzw. Infusionsrate darf 2-3 ml pro Minute nicht überschreiten. Bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 6 kg und unter 10 kg darf die Infusionsrate 2 ml pro Minute nicht überschreiten. **Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 6 kg darf die Infusionsrate 1 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Präparates eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind unter Wilate möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten geraten werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abubrechen und ihren Arzt aufzusuchen.

Patienten sollten über die Zeichen von Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z.B. Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stridor, Hypotonie bis hin zum anaphylaktischen Schock) aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen einer Schocktherapie anzuwenden.

Virussicherheit

Zur Prävention von Infektionen, die durch die Verwendung von Arzneimitteln aus humanem Blut oder Plasma übertragen werden können, werden Standardmaßnahmen 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 Infektionserreger.

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. bei hämolytischer Anämie) schwerwiegende Folgen haben.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt VWF-/Faktor-VIII-Präparate aus humanem Plasma erhalten, ist eine geeignete Impfung (Hepatitis A und Hepatitis B) in Betracht zu ziehen.

Bei jeder Verabreichung von Wilate müssen der Name und die Chargennummer des Präparates dokumentiert werden, um die Chargennachverfolgung zum Patienten zu gewährleisten.

Von-Willebrand-Erkrankung

Thromboembolische Ereignisse

Bei Verwendung eines FVIII-haltigen VWF-Präparates ist vom behandelnden Arzt zu berücksichtigen, dass eine über längere Zeit fortgesetzte Therapie zu einem übermäßig hohen Anstieg von FVIII:C führen kann. Bei Patienten, die FVIII-haltige VWF-Präparate erhalten, ist daher der FVIII:C - Plasmaspiegel zu überwachen, um anhaltend übermäßig hohe 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 Thromboseprophylaxe entsprechend den aktuellen Empfehlungen durchgeführt werden.

Inhibitoren

Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung, 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, ist ein Test auf VWF-Antikörper durchzuführen. Bei Patienten mit hochtitrigem Inhibitor kann die VWF-Therapie ineffektiv sein, und andere therapeutische Möglichkeiten sind in Betracht zu ziehen. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen haben.

Hämophilie A

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten ist, aber während des gesamten Lebens bestehen bleibt, auch wenn es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sind alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren zu überwachen. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung

einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, ist der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin zu untersuchen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, ist das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombosen an der Katheterstelle zu berücksichtigen.

Wilate 500 (500 I.E. VWF und FVIII) enthält bis zu 58,7 mg Natrium und Wilate 1000 (1000 I.E. VWF und FVIII) enthält bis zu 117,3 mg Natrium pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,94 % bzw. 5,87 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige

Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die humanen VWF und Faktor VIII enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit VWF/Faktor VIII nicht durchgeführt.

Von-Willebrand-Erkrankung

Gesicherte Daten zur Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen nicht vor. Wilate darf bei schwangeren oder stillenden Frauen mit Von-Willebrand-Erkrankung nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Es sollte berücksichtigt werden, dass der Geburtsvorgang ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen mit Von-Willebrand-Erkrankung darstellt.

Hämophilie A

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine gesicherten Daten über die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher darf Wilate bei schwangeren oder stillenden Frauen nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

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

Wilate hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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, Erythem, Pruritus, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Kribbeln, Erbrechen, Stridor) wurden selten bei Patienten beobachtet, in Einzelfällen bis zur Ausbildung eines anaphylaktischen Schocks.

Von-Willebrand-Erkrankung

Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung, speziell Typ-3 - Patienten, können in sehr seltenen Fällen Hemmkörper gegen den VWF entwickeln. 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 Hemmkörper getestet werden.

Es wird empfohlen, in diesen Fällen Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Es besteht ein Risiko für thrombotische Ereignisse, besonders bei Patienten mit bekannten klinischen oder labordiagnostisch nachgewiesenen Risikofaktoren.

Eine Thromboseprophylaxe ist entsprechend den aktuellen Empfehlungen einzuleiten.

Bei Patienten mit Von-Willebrand-Erkrankung, die FVIII-haltige VWF-Produkte erhalten, können anhaltend hohe FVIII:C-Plasmaspiegel zu einem erhöhten Thromboserisiko führen.

Hämophilie A

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Wilate, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln, siehe Abschnitt 5.1. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Zu Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und in Studien zur Sicherheit nach Markteinführung beobachtet

wurden, und solchen, die aus anderen Quellen nach Markteinführung stammen. Die Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC, Preferred Term-Level und Häufigkeit).

Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei spontan gemeldeten Nebenwirkungen nach Markteinführung wird die Häufigkeit als „nicht bekannt“ eingestuft.

<u>MedDRA Standard Systemorganklasse (SOC)</u>	<u>Nebenwirkung</u>	<u>Häufigkeit</u>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktischer Schock	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Schmerzen im Brustraum	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)* Sehr häufig (PUPs)*
	VWF-Inhibition	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Nicht bekannt

*Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten

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 dem Bundesinstitut für

Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung mit humanem VWF oder Faktor VIII wurden bislang nicht beobachtet. Thromboembolische Komplikationen können bei massiver Überdosierung auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren:
Von-Willebrand-Faktor human und Faktor VIII human in Kombination
ATC-Code: B02BD06

Von-Willebrand-Erkrankung

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 Faktor-VIII-Mangels. Intravenös verabreichter VWF bindet an den endogenen Faktor VIII (der normalerweise vom Patienten produziert wird) und stabilisiert diesen, indem er eine rasche Degradation verhindert.
Daher stellt die Gabe von reinem VWF (VWF-Präparat mit geringem Faktor-VIII-Gehalt) den FVIII:C-Plasmaspiegel nach der ersten Infusion erst mit Verzögerung wieder her.
Die Gabe eines Faktor-VIII-haltigen VWF-Präparates stellt den FVIII:C-Plasmaspiegel nach der ersten Infusion sofort wieder her.

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

Hämophilie A

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

Behandlung hämophiler Patienten bindet infundierter Faktor VIII an den Von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X zu aktiviertem Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin zu Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch ein Gerinnsel gebildet werden kann.

Hämophilie A ist 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 Faktor-VIII-Spiegel im Plasma erhöht und somit ist eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und der Blutungstendenz herbeigeführt.

Zu beachten ist, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Neben seiner Schutzfunktion für den Faktor VIII, vermittelt der Von-Willebrand-Faktor die Adhäsion der Plättchen dort, wo Gefäße verletzt sind, und ist an der Aggregation der Plättchen beteiligt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Von-Willebrand-Erkrankung

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 (20 Erwachsene, 2 Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren und 2 Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren; alle VWE-Typen) wurden die folgenden Ergebnisse beobachtet:

	Alle VWE-Typen					VWE-Typ 1					VWE-Typ 2					VWE-Typ 3				
Parameter	N	Mitte I	SD	Min .	Max .	N	Mitte I	SD	Min. .	Max .	N	Mitte I	SD	Min. .	Max .	N	Mitte I	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- 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 = Halbwertszeit

MRT (*mean residence time*) = Mittlere Verweildauer

Basierend auf den PK-Untersuchungen bei 10 Kindern unter 6 Jahren wurden für VWF:RCo die folgenden Ergebnisse beobachtet.

	Alle VWE-Typen					VWE-Typ 2					VWE-Typ 3				
Parameter	N	Mittel	SD	Min.	Max.	N	Mittel	SD	Min.	Max.	N	Mittel	SD	Min.	Max.
Recovery (%/IE/kg)	10	1,3	1,2	0,8	1,6	4	1,2	1,3	1	1,4	6	1,4	1,1	1,1	1,6
AUC (0-inf) (h*%)	10	1001	1,6	531	2259	4	1056	2,1	531	2259	6	966	1,2	729	1166
T 1/2 (h)	10	9,6	1,8	4,5	36,8	4	13	2,3	6,2	36,8	6	7,8	1,5	4,5	12,1
MRT (h)	10	13,7	1,7	7,3	38,9	4	16,3	2	8,9	38,9	6	12,2	1,4	7,3	19,3
Clearance (ml/h/kg)	10	0,1	1,5	0	0,2	4	0	2,1	0	0,2	6	0,1	1,2	0,1	0,1

SD = Standardabweichung

AUC = *area under the curve* (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bezogen auf das KG)

T 1/2 = Halbwertszeit

MRT (*mean residence time*) = Mittlere Verweildauer

Hämophilie A

Faktor VIII (im Konzentrat) ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie körpereigener Faktor VIII. Nach Injektion des Produktes bleiben ungefähr 2/3 bis 3/4 des Faktor VIII im Blutkreislauf. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sollte zwischen 80%-120% der erwarteten Faktor-VIII-Aktivität liegen.

Die Faktor-VIII-Aktivität verringert sich exponentiell in zwei Phasen. In der initialen Phase wird der Faktor VIII zwischen dem Intravaskulärraum und anderen Kompartimenten (Körperflüssigkeiten) verteilt und mit einer Halbwertszeit von 3 bis 6 Stunden aus dem Plasma entfernt. In der folgenden langsameren Phase variiert die Halbwertszeit zwischen 8 und 18 Stunden, mit einem Durchschnitt von 15 Stunden. Dies entspricht der biologischen Halbwertszeit.

Für Wilate wurden in einer 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/IE/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Halbwertszeit (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 arzneilich wirksamen Bestandteile 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 dieses Arzneimittel nicht mit anderen Medikamenten gemischt oder gleichzeitig mit anderen intravenösen Zubereitungen im gleichen Schlauchsystem verabreicht werden.

Zur intravenösen Gabe ist ausschließlich das beigegefügte Injektions-/Infusionsset zu verwenden, da eine Adsorption von Faktor VIII/Von-Willebrand-Faktor an den Innenoberflächen anderer Injektions-/Infusionssets nicht ausgeschlossen werden 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 (2-8°C) lagern und in der Originalverpackung 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

Wilate 500 (500 I.E. VWF und 500 I.E. FVIII)

1 Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver, Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Brombutylstopfen und einer Flip-off-Bördelkappe

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80), Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Halobutylstopfen und einer Flip-off-Bördelkappe

1 Gerätesatz für intravenöse Injektion: 1 Transferset, 1 Flügelkanüle, 1 Einmalspritze
2 Alkoholtupfer

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

1 Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver, Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Brombutylstopfen und einer Flip-off Bördelkappe

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (10 ml Wasser für Injektionszwecke mit 0,1% Polysorbat 80), Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Halobutylstopfen und einer Flip-off-Bördelkappe

1 Gerätesatz für intravenöse Injektion: 1 Transferset, 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.
- Das rekonstituierte Arzneimittel ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen.
- Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent sein. 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 Infusionszubehör. Die Verwendung anderer Injektions-/Infusionsbestecke kann mit Risiken verbunden sein oder die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Anleitung für das Auflösen:

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 ist in Abb. 1 dargestellt. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene Fläche stellen und festhalten. Das Transferset mit dem blauen Adapter auf die Lösungsmittelflasche (LM) aufsetzen und nach unten drücken, bis es einrastet (Abb. 2+3). Während des Aufsetzens das Transferset nicht drehen.

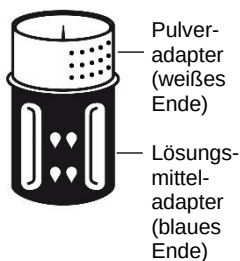


Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

4. Die Pulverflasche (P) auf eine ebene Fläche stellen und festhalten. Die Lösungsmittelflasche (LM) mit dem Transferset umdrehen und senkrecht mit dem weißen Ende auf die Pulverflasche (P) aufsetzen und nach unten drücken, bis es einrastet (Abb. 4). Während des Aufsetzens das Transferset nicht drehen. Das Lösungsmittel fließt automatisch in die Pulverflasche.

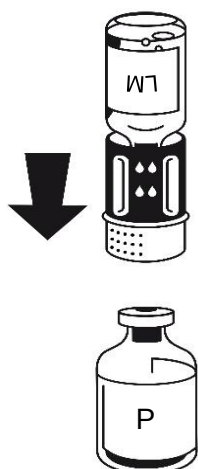


Abb. 4

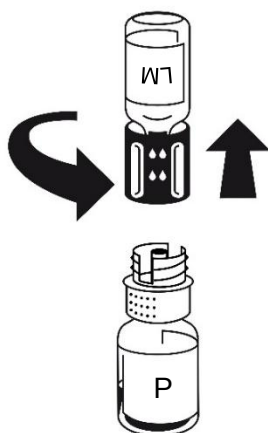


Abb. 5

5. Während beide Flaschen noch verbunden sind, die Pulverflasche leicht schwenken (nicht schütteln), bis das Pulver gelöst ist. Das Pulver löst sich bei Raumtemperatur spätestens nach 10 Minuten vollständig. Dabei ist eine leichte Schaumbildung möglich. Das Transferset auseinander-schrauben (Abb. 5). Der Schaum wird sich auflösen. Die leere Lösungsmittelflasche zusammen mit dem blauen Transferset-Adapter entsorgen.

Injektion:

Als Vorsichtsmaßnahme sollte der 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 weißen Transferset-Adapter der Pulverflasche verbinden. Die Flasche samt Einmalspritze umdrehen und das aufgelöste Präparat in die Spritze aufziehen (Abb. 6). Die Injektionslösung muss klar oder leicht schillernd sein. Nachdem die Lösung in die Spritze überführt wurde, den Spritzenzylinder fassen und die Spritze vom weißen Transferset-Adapter der Pulverflasche entfernen (Abb. 7). Dabei die Spritze weiter nach unten halten.

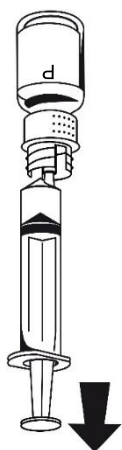


Abb. 6

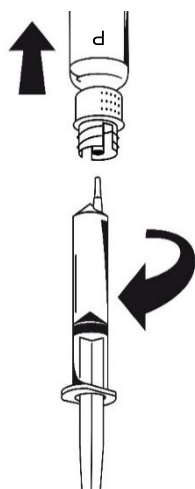


Abb. 7

Die leere Pulverflasche zusammen mit dem weißen Transferset-Adapter entsorgen.

2. Vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer desinfizieren.
3. Das beige packte Infusionsset 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. Die Lösung ist langsam in die Vene zu injizieren, bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 10 kg nicht schneller als 2–3 ml pro Minute. Bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 6 kg und unter 10 kg darf die Infusionsrate 2 ml pro Minute nicht überschreiten. **Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 6 kg darf die Infusionsrate 1 ml pro Minute nicht überschreiten.**

Wenn Sie mehr als eine Flasche Wilate für eine Behandlung benötigen, können dieselbe Injektionskanüle und dieselbe Spritze wieder benutzt werden. Das Transferset ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
www.octapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Wilate 500: PEI.H.01918.03.1
Wilate 1000: PEI.H.01918.04.1

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsland des Blutplasmas:
USA

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.