

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Wilate 500 IE VWF / 500 IE FVIII pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Wilate 1000 IE VWF / 1000 IE FVIII pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Wilate leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE/1000 IE von Willebrands faktor (human) (VWF) og koagulasjonsfaktor VIII (human) (FVIII).

Preparatet inneholder ca. 100 IE/ml von Willebrands faktor (human) etter rekonstituering med 5 ml/10 ml vann til injeksjonsvæsker med 0,1 % polysorbat 80.

Den spesifikke aktiviteten av Wilate er  $\geq 67$  IE VWF:RCo/mg protein.

VWF-aktiviteten (IE) måles i henhold til ristocetin kofaktoraktivitet (VWF:RCo) sammenlignet med "International Standard for von Willebrand Factor Concentrate" (WHO).

Preparatet inneholder ca. 100 IE/ml koagulasjonsfaktor VIII (human) etter rekonstituering med 5 ml/10 ml vann til injeksjonsvæsker med 0,1 % polysorbat 80.

Aktiviteten (IE) bestemmes ved bruk av kromogent assay iht. Ph. Eur. Den spesifikke aktiviteten av Wilate er  $\geq 67$  IE FVIII:C/mg protein.

Framstilt av plasma fra humane donorer.

#### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Wilate 500 IE: 11,7 mg natrium per ml rekonstitutert oppløsning (58,7 mg natrium per hetteglass).

Wilate 1000 IE: 11,7 mg natrium per ml rekonstitutert oppløsning (117,3 mg natrium per hetteglass).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.  
Frysetørket pulver: hvitt eller lysegult pulver eller smuldret fast stoff.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

##### von Willebrands sykdom

Forebygging og behandling av blødning eller blødning i forbindelse med kirurgi ved von Willebrands sykdom, når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke har effekt eller er kontraindisert.

##### Hemofili A

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør finne sted under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer. Preparatet er til engangsbruk og hele innholdet i hetteglasset bør administreres. Eventuelt restinnhold bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### von Willebrands sykdom

Forholdet mellom VWF:RCo og FVIII:C er 1:1. 1 IE/kg kroppsvekt VWF:RCo og FVIII:C gir generelt en økning i plasmanivået på 1,5-2 % av normalaktiviteten for det respektive proteinet. Vanligvis er ca. 20-50 IE Wilate/kg kroppsvekt nødvendig for å oppnå adekvat hemostase. Dette vil forhøye pasientenes VWF:RCo og FVIII:C med ca. 30-100 %.

En startdose på 50-80 IE Wilate/kg kroppsvekt kan være nødvendig, spesielt hos pasienter med von Willebrands sykdom type 3, der opprettholdelse av adekvate plasmanivåer kan kreve høyere doser enn ved andre typer von Willebrands sykdom.

#### *Pediatrisk populasjon:*

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne anbefale bruk av Wilate til barn under 6 år.

#### *Forebygging av blødning ved kirurgi eller alvorlige traumer:*

Til forebygging av blødning ved kirurgi bør Wilate gis 1-2 timer før oppstart av det kirurgiske inngrepet. Det bør oppnås nivåer av VWF:RCo på  $\geq 60$  IE/dl ( $\geq 60$  %) og FVIII:C på  $\geq 40$  IE/dl ( $\geq 40$  %).

En adekvat dose bør readministreres hver 12.-24. time. Dose og behandlingsvarighet avhenger av pasientens kliniske tilstand, type og alvorlighetsgrad av blødningen, samt nivåene av både VWF:RCo og FVIII:C.

Hos pasienter som får VWF-preparater som inneholder FVIII, bør plasmanivåene av FVIII:C monitoreres for å oppdage et eventuelt vedvarende forhøyet plasmanivå av FVIII:C, som kan øke risikoen for trombotiske hendelser, spesielt hos pasienter med kjente kliniske og laboratoriemessige risikofaktorer. Dersom det oppstår tilfeller med forhøyet plasmanivå av FVIII:C bør det vurderes å redusere dosen og/eller forlenge doseringsintervallene, eller bruke VWF-preparater med et lavt innhold av FVIII.

#### *Profylakse:*

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med von Willebrands sykdom, bør det gis doser på 20-40 IE/kg kroppsvekt to eller tre ganger per uke. I noen tilfeller, som hos pasienter med gastrointestinale blødninger, kan det være behov for høyere doser.

#### Hemofili A

##### *Overvåking av behandling*

Hensiktsmessig fastsettelse av faktor VIII-nivået anbefales under behandlingen som en veiledning for dosen som skal administreres samt hyppigheten av gjentatte infusjoner. Det kan være individuelle variasjoner i responsen på faktor VIII-behandlingen, som vises ved forskjeller i halveringstid og hvor mye som gjenfinnes ("recovery"). Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige og overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er nøyaktig overvåking av substitusjonsbehandling ved hjelp av koagulasjonsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) nødvendig.

##### *Dosering*

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen er avhengig av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, lokalisering og omfanget av blødningen, samt pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter av faktor VIII som administreres uttrykkes i internasjonale enheter (IE) i samsvar med gjeldende WHO-konsentratstandard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma

uttrykkes enten som prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller helst som IE (i forhold til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

1 internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma.

#### *Behandling ved behov:*

Beregning av nødvendig faktor VIII-dose er basert på empiriske data som viser at 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvekt øker plasmanivået med 1,5 til 2 % av den normale aktiviteten. Nødvendig dose beregnes ut fra følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket økning i faktor VIII (\%)} (\text{IE/dl}) \times 0,5 \text{ IE/kg}$$

Mengden som skal administreres og doseringshyppigheten bør alltid vurderes individuelt i henhold til klinisk effekt. Ved følgende blødningstilstander bør ikke FVIII-aktiviteten komme under angitt plasmaaktivitet (i % av normalt plasma eller IE/dl) i den aktuelle perioden.

Følgende tabell kan brukes som veiledning ved blødningsepisoder og kirurgi:

| <b>Grad av blødning/<br/>type kirurgisk inngrep</b>         | <b>Faktor VIII-nivå som kreves<br/>(%) (IE/dl)</b> | <b>Doseringshyppighet (timer)/<br/>Behandlingsvarighet (dager)</b>                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blødning</b>                                             |                                                    |                                                                                                                                                                                                   |
| Tidlig hemartrose,<br>muskelblødning eller oral<br>blødning | 20 – 40                                            | Gjenta hver 12.-24. time. Minst<br>1 dags behandling, inntil<br>blødningsepisoden (indikert ved<br>smerte) har opphørt eller<br>tilstanden er leget.                                              |
| Mer omfattende hemartrose,<br>muskelblødning eller hematom  | 30 – 60                                            | Gjenta infusjon hver 12.-24.<br>time i 3-4 dager eller mer, inntil<br>smerte og akutt<br>funksjonsnedsettelse har<br>opphevet.                                                                    |
| Livstruende blødninger                                      | 60 – 100                                           | Gjenta infusjon hver 8.-24. time<br>inntil den livstruende tilstanden<br>har opphevet.                                                                                                            |
| <b>Kirurgi</b>                                              |                                                    |                                                                                                                                                                                                   |
| Mindre inngrep<br>inkludert tanntrekking                    | 30 – 60                                            | Gjenta hver 24. time, minst 1<br>dags behandling, inntil<br>tilstanden er leget.                                                                                                                  |
| Større inngrep                                              | 80 – 100<br><br>(pre- og postoperativt)            | Gjenta infusjon hver 8.-24. time<br>inntil tilfredsstillende sårheling.<br>Fortsett deretter behandlingen i<br>minst 7 dager for å opprettholde<br>en faktor VIII-aktivitet på 30-60<br>% (IE/dl) |

#### *Profylakse:*

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dose 20-40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervaller. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være behov for hyppigere dosering eller høyere doser.

#### *Kontinuerlig infusjon:*

Før et kirurgisk inngrep bør det utføres en farmakokinetikkanalyse for å estimere clearance. Initial infusjonshastighet kan beregnes på følgende måte:

**Infusjonshastighet (IE/kg/time) = clearance (ml/kg/time) x ønsket nivå ved steady state (IE/ml)**

Etter de første 24 timene med kontinuerlig infusjon bør clearance beregnes om igjen hver dag ved å bruke steady state-ligningen med målt nivå og kjent infusjonshastighet.

#### *Pediatrisk populasjon*

Wilate er ikke anbefalt til barn under 6 år med hemofili A på grunn av utilstrekkelige data.

#### **Administrasjonsmåte**

Intravenøs bruk.

Injeksjons- eller infusjonshastigheten bør ikke være høyere enn 2-3 ml/minutt.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte preparatet noteres på en tydelig måte.

#### Overfølsomhet

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner er mulig med Wilate. Preparatet inneholder spor av andre humane proteiner enn faktor VIII. Hvis det oppstår symptomer på overfølsomhet, bør pasienten rådes til å avbryte bruken av preparatet umiddelbart og ta kontakt med legen sin.

Pasientene bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, sammensnøring i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk igangsettes.

#### Overførbare stoffer

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledd virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) og mot det ikke-kappekledd viruset hepatitt A-viruset. Tiltakene som gjøres kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledd virus som parvovirus B19.

Parvovirus B19-infeksjoner kan være alvorlig for gravide kvinner (fosterinfeksjon) og for individer med immunsvikt eller økt erytropoese (f.eks. hemolytisk anemi).

Egnet vaksinerings (hepatitt A og B) bør overveies for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får VWF/faktor VIII-preparater framstilt av humant plasma.

For å kunne knytte pasienten til preparatbatchen anbefales det på det sterkeste å registrere navn og batchnummer på preparatet hver gang Wilate administreres til en pasient.

## von Willebrands sykdom

### *Tromboemboliske hendelser*

Ved bruk av et VWF-preparat som inneholder FVIII bør behandlende lege være oppmerksom på at kontinuerlig behandling kan forårsake en kraftig økning i FVIII:C. Hos pasienter som får VWF-preparater som inneholder FVIII, bør plasmanivået av FVIII:C overvåkes for å unngå vedvarende for høyt plasmanivå av FVIII:C, noe som kan øke risikoen for trombotiske episoder.

Det er en risiko for trombotiske episoder ved bruk av VWF-preparater som inneholder FVIII, spesielt hos pasienter med kjente kliniske og laboratoriemessige risikofaktorer. Pasienter i risikogruppen må derfor overvåkes for tidlige tegn på trombose. Profylakse mot venetrombose bør igangsettes i samsvar med gjeldende anbefalinger.

### *Inhibitorer*

Pasienter med von Willebrands sykdom, spesielt pasienter med type 3, kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot VWF. Dersom den forventede plasmaaktiviteten av VWF:RCo ikke nås, eller hvis blødningen ikke lar seg kontrollere med en adekvat dose, bør det testes om det er et VWF-antistoff tilstede. Hos pasienter med høyt nivå av antistoffer kan VWF-behandlingen være uten effekt, og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandling av disse pasientene bør forskrives av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemostatisk sykdom.

## Hemofili A

### *Inhibitorer*

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 50 eksponeringsdagene, men fortsetter hele livet selv om risikoen er mindre vanlig.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lav titer utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII-inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

### *Kardiovaskulære hendelser*

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, kan substitusjonsbehandling med FVIII øke den kardiovaskulære risikoen.

### *Kateterrelaterte komplikasjoner*

Hvis utstyr for sentral venetilgang (CVAD) er nødvendig, bør risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner, inkludert lokale infeksjoner, bakteremi og trombose ved kateterstedet vurderes. Dette legemidlet inneholder inntil 58,7 mg natrium per hetteglass med 500 IE VWF og FVIII og inntil 117,3 mg natrium per hetteglass med 1000 IE VWF og FVIII. Dette tilsvarer henholdsvis 2,94 % og 5,87 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### *Pediatrisk populasjon*

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder for både voksne og barn.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke blitt rapportert interaksjoner mellom human koagulasjon faktor VIII og andre legemidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Reproduksjonsstudier i dyr er ikke utført med VWF/faktor VIII.

##### von Willebrands sykdom

Det er ingen erfaring med behandling av gravide eller ammende kvinner.

Wilate bør kun gis til gravide og ammende kvinner med VWF-mangel hvis det er helt nødvendig. Det bør tas i betraktning at fødsel medfører økt blødningsrisiko for disse pasientene.

##### Hemofili A

Siden hemofili A sjelden forekommer blant kvinner, er det ingen erfaring med behandling under graviditet og amming. Wilate bør derfor kun brukes under graviditet og amming hvis det er helt nødvendig.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Wilate har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhetsreaksjoner og allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, flushing, generalisert urtikaria, erytem, pruritus, utslett, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, sammensnøring i brystet, dyspné, kribling, oppkast, hvesing) er observert i sjeldne tilfeller. Disse kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

##### von Willebrands sykdom

Pasienter med von Willebrands sykdom, spesielt pasienter med type 3, kan i svært sjeldne tilfeller utvikle nøytraliserende antistoffer mot VWF. Hvis slike hemmere dannes, vil en ikke oppnå tilfredsstillende klinisk respons. Slike antistoffer opptrer i nær forbindelse med anafylaktiske reaksjoner. Pasienter som får anafylaktiske reaksjoner bør derfor testes for antistoffer.

I alle slike tilfeller anbefales det å ta kontakt med et sykehus som er spesialisert innen hemofili.

Det er en risiko for trombotiske episoder, spesielt hos pasienter med kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer. Profylakse mot venetrombose bør igangsettes i samsvar med gjeldende anbefalinger.

Hos pasienter som får VWF-preparater som inneholder FVIII, kan vedvarende forhøyet plasmanivå av FVIII:C øke risikoen for trombotiske episoder.

##### Hemofili A

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med Wilate, se pkt. 5.1. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

For sikkerhetsinformasjon vedrørende overførbare agens, se pkt. 4.4.

##### Bivirkninger i tabellform

Følgende tabell gir en oversikt over bivirkninger som ble observert i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring eller fra andre kilder etter markedsføring, kategorisert i henhold til MedDRAs organklasser (SOC, System Organ Class), foretrukket terminologi (PT, Preferred Term Level) og frekvens.

Frekvenser er vurdert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

For spontant rapporterte bivirkninger etter markedsføring er rapporteringsfrekvensen kategorisert som ikke kjent.

| MedDRA Standard Organklasser (SOC)                        | Bivirkning             | Frekvens                                        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                             | Overfølsomhet          | Mindre vanlige                                  |
|                                                           | Anafylaktisk sjokk     | Svært sjeldne                                   |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Feber                  | Mindre vanlige                                  |
|                                                           | Brystsmerter           | Ikke kjent                                      |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                    | Faktor VIII-inhibering | Mindre vanlige (PTPs)*<br>Svært vanlige (PUPs)* |
|                                                           | VWF inhibering         | Svært sjeldne                                   |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Hoste                  | Ikke kjent                                      |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Svimmelhet             | Ikke kjent                                      |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Magesmerter            | Ikke kjent                                      |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Ryggsmerter            | Ikke kjent                                      |

\*Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients), PUPs = tidligere ubehandlede pasienter (previously untreated patients).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med human VWF eller faktor VIII. Tromboemboliske hendelser kan forekomme ved betydelig overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktorer: von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon, ATC-kode: B02B D06

#### von Willebrands sykdom

VWF (i oppløsningen) er en normal bestanddel av humant plasma og virker på samme måte som endogen VWF.

Administrering av VWF gjør det mulig å korrigere hemostatiske forstyrrelser hos pasienter som lider av VWF-mangel (von Willebrands sykdom) på to nivåer:

- VWF gjenoppretter plateadhesjon til vaskulært sub-endotel der det er karskade (fordi det bindes til både vaskulært sub-endotel og til platemembranen), og gir primær hemostase i form av kortere blødningstid. Denne effekten inntreffer umiddelbart og er i stor grad avhengig av polymeriseringsgraden til proteinet;
- VWF gir forsinket korreksjon av den assosierte faktor VIII-mangelen. Når det gis intravenøst bindes VWF til endogen faktor VIII (som normalt produseres av pasienten), og ved å stabilisere denne faktoren unngås rask degradering. Dette er årsaken til at administrering av ren VWF (VWF-preparat med lavt innhold av faktor VIII) gjenoppretter FVIII:C-nivået til det normale som en sekundær effekt etter første infusjon. Administrering av et VWF-preparat som inneholder faktor VIII gjenoppretter umiddelbart FVIII:C til normalt nivå etter første infusjon.

I tillegg til rollen som faktor VIII-beskyttende protein medierer VWF plateadhesjon ved karskade og medvirker i plateaggregering.

### Hemofili A

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med ulike fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til von Willebrands faktor i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII virker som en kofaktor for aktivert faktor IX og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner så fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes.

Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom i koagulasjonssystemet som skyldes redusert nivå av FVIII:C og fører til kraftige blødninger til ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følger av skader eller kirurgiske traumer. Ved substitusjonsbehandling øker plasmanivået av faktor VIII, og dermed oppnås en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

Merk at årlig blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignbar for ulike faktorkonsentrater og for ulike kliniske studier.

I tillegg til rollen som faktor VIII-beskyttende protein, medierer von Willebrands faktor plateadhesjon ved karskade og medvirker i plateaggregering.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### von Willebrands sykdom

VWF (i oppløsningen) er en normal bestanddel av humant plasma og virker på samme måte som endogen VWF.

I en metaanalyse av tre farmakokinetiske studier med 24 evaluerbare pasienter med alle typer von Willebrands sykdom, ble følgende resulater sett.

| Parameter             | von Willebrands sykdom<br>alle typer |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 1 |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 2 |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 3 |                   |      |      |       |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|
|                       | N                                    | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. |
| Recovery<br>(%/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  |

|                        | von Willebrands sykdom<br>alle typer |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 1 |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 2 |                   |      |      |       | von Willebrands sykdom<br>type 3 |                   |      |      |       |
|------------------------|--------------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------|
| Parameter              | N                                    | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. | N                                | Gjennom-<br>snitt | SD   | Min. | Maks. |
| AUC (0-<br>inf) (t*%)  | 23                                   | 1981              | 960  | 593  | 4831  | 2                                | 2062              | 510  | 1701 | 2423  | 5                                | 2971              | 1383 | 1511 | 4831  | 16                               | 1662              | 622  | 593  | 2606  |
| T 1/2 (t)              | 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 (t)                | 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<br>(ml/t/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  |

Forklaring: AUC = arealet under kurven; MRT = “mean residence time”

### Hemofili A

Faktor VIII (fra konsentratet) er en normal bestanddel av humant plasma og virker som endogen faktor VIII. Etter injeksjon av preparatet forblir ca. 2/3 – 3/4 av faktor VIII i sirkulasjonen. Nivået av faktor VIII-aktivitet som nås i plasma bør være 80-120 % av forventet faktor VIII-aktivitet.

Faktor VIII-aktivitet i plasma reduseres etter en to-fasisk eksponensiell modell. I den initiale fasen er det en fordeling mellom det intravaskulære rom og andre kompartments (kroppsvæsker) med en halveringstid i plasma på 3-6 timer. I den påfølgende mer langsomme fasen varierer halveringstiden mellom 8 og 18 timer, med et gjennomsnitt på 15 timer. Dette tilsvarer den egentlige biologiske halveringstiden.

Følgende resultater ble observert i en klinisk studie med tolv pasienter (kromogent assay, doble målinger):

| Parameter                          | Utgangsverdier |      | Etter 6 måneder |      |
|------------------------------------|----------------|------|-----------------|------|
|                                    | Gjennomsnitt   | SD   | Gjennomsnitt    | SD   |
| Recovery<br>%/IE/kg                | FVIII:C 2,27   | 1,20 | FVIII:C 2,26    | 1,19 |
| AUC <sub>norm</sub><br>% * t/IE/kg | FVIII:C 31,3   | 7,31 | FVIII:C 33,8    | 10,9 |
| Halveringstid (t)                  | FVIII:C 11,2   | 2,85 | FVIII:C 11,8    | 3,37 |
| MRT (t)                            | FVIII:C 15,3   | 3,5  | FVIII:C 16,3    | 4,6  |
| Clearance<br>ml/t/kg               | FVIII:C 3,37   | 0,86 | FVIII:C 3,24    | 1,04 |

Forklaring: AUC = arealet under kurven; MRT = “mean residence time”; SD = standardavvik

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

VWF og FVIII i Wilate er normale bestanddeler av humant plasma og virker som endogen VWF/FVIII.

Konvensjonelle sikkerhetsstudier av disse forbindelsene i laboratoriedyr vil ikke gi ytterligere nyttig informasjon i tillegg til klinisk erfaring, og er derfor ikke påkrevd.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:  
Natriumklorid  
Glysin

Sukrose  
Natriumsitrat  
Kalsiumklorid

Oppløsningsvæske:  
Vann til injeksjonsvæsker med 0,1 % polysorbat 80

## 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller administreres sammen med andre preparater via samme infusjonssett.

Bare medfølgende injeksjons-/infusjonssett skal brukes, fordi behandlingen kan mislykkes på grunn av adsorpsjon av faktor VIII/von Willebrands faktor til de indre overflatene på annet injeksjons-/infusjonsutstyr.

## 6.3 Holdbarhet

3 år

Stabiliteten av rekonstituert oppløsning er vist i 4 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C). For å unngå mikrobiell forurensning bør den ferdige oppløsningen likevel brukes umiddelbart.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglassene med pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses.

Preparatet kan oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i 2 måneder. Utløpsdatoen vil i slike tilfeller være 2 måneder etter at preparatet er tatt ut av kjøleskapet første gang. Den nye holdbarheten må noteres av pasienten på ytterkartongen. Rekonstituert oppløsning skal kun brukes til én behandling. Rester av oppløsning bør kastes.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

Wilate 500 IE VWF / 500 IE FVIII

Én pakning inneholder:

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, glass type I med propp (brombutylgummi) forseglet med en flip-off-hette.

1 hetteglass med væske til injeksjonsvæske, oppløsning (5 ml vann til injeksjonsvæsker med 0,1 % polysorbat 80), glass type I med propp (halobutylgummi) forseglet med en flip-off-hette.

1 utstyrspakning til intravenøs injeksjon (1 overføringssett, 1 infusjonssett, 1 injeksjonssprøyte)

2 desinfeksjonsservietter

Wilate 1000 IE VWF / 1000 FVIII

Én pakning inneholder:

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, glass type I med propp (brombutylgummi) forseglet med en flip-off-hette.

1 hetteglass med væske til injeksjonsvæske, oppløsning (10 ml vann til injeksjonsvæsker med 0,1 % polysorbat 80), glass type I med propp (halobutylgummi) forseglet med en flip-off-hette.

1 utstyrspakning til intravenøs injeksjon (1 overføringssett, 1 infusjonssett, 1 injeksjonssprøyte)

2 desinfeksjonsservietter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Les hele bruksanvisningen og følg den nøye!
- Bruk ikke Wilate etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.
- Sterilitet må opprettholdes under hele prosedyren som er beskrevet nedenfor.
- Rekonstituert legemiddel skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.
- Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har utfellinger.
- Bruk den tilberedte oppløsningen umiddelbart, for å forhindre mikrobiell kontaminering.
- Bruk kun det medfølgende infusjonssettet. Bruk av annet injeksjons-/infusjonsutstyr kan medføre tilleggsrisiko og mislykket behandling.

### Instruksjoner for tilberedning av oppløsningen:

1. Ikke bruk preparatet direkte fra kjøleskapet. La oppløsningsvæsken og pulveret i de uåpnede hetteglassene få romtemperatur.
2. Fjern hettene fra begge hetteglassene og rengjør gummiproppene med en av de medfølgende desinfeksjonsserviettene.
3. Overføringssettet er vist i figur 1. Sett hetteglasset med oppløsningsvæske på et flatt underlag, og hold det fast. Snu overføringssettet opp-ned. Plasser den blå delen av overføringssettet over hetteglasset med oppløsningsvæske og press bestemt ned til den knepper på plass (Figur 2 og 3). Ikke vri når den festes.

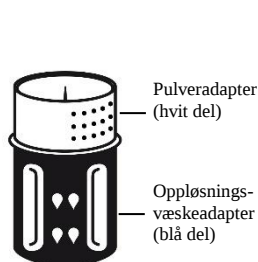


Fig. 1

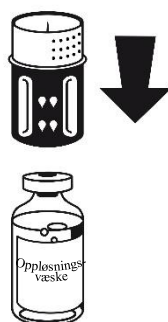


Fig. 2



Fig. 3

4. Sett hetteglasset med pulver på et flatt underlag og hold det fast. Snu hetteglasset med oppløsningsvæske og med overføringssettet opp-ned. Sett den hvite delen på toppen av hetteglasset med pulver og trykk bestemt ned til det knepper på plass (Figur 4). Ikke vri når den festes. Oppløsningsvæsken strømmer automatisk ned i hetteglasset med pulver.

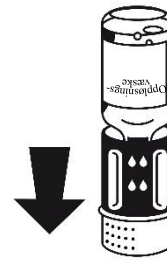


Fig. 4

5. Mens hetteglassene fortsatt er festet til hverandre, sving hetteglasset med pulver forsiktig inntil pulveret er oppløst. Ved romtemperatur tar dette under 10 minutter. Lett skumming kan oppstå under tilberedningen. Skru overføringssettet fra hverandre i to deler (Figur 5). Skummet vil forsvinne.

Kast det tomme hetteglasset for oppløsningsvæske sammen med den blå delen av overføringssettet.

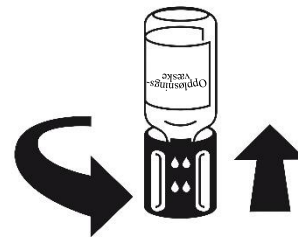


Fig. 5

### Instruksjoner for injeksjon:

Som en forsiktighetsregel bør pulsen din måles før og under injeksjonen. Dersom en markant endring i pulsen oppstår, skal injeksjonshastigheten reduseres eller administreringen avbrytes for en kort periode.

1. Fest sprøyten til den hvite delen av overføringssettet. Snu hetteglasset opp-ned og trekk oppløsningen inn i sprøyten (Figur 6). Oppløsningen i sprøyten skal være klar eller svakt opaliserende. Så snart oppløsningen er overført, hold stempelet på sprøyten fast (slik at det peker nedover) og fjern sprøyten fra overføringssettet (Figur 7). Kast det tomme hetteglasset sammen med den hvite delen av overføringssettet.

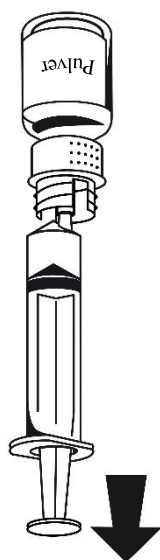


Fig. 6

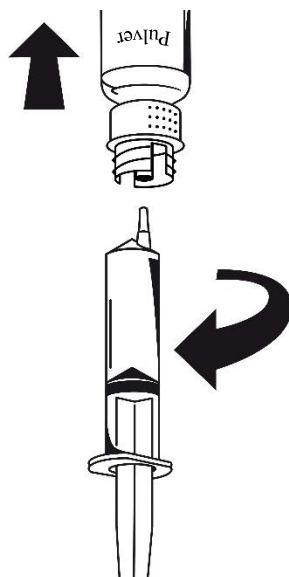


Fig. 7

2. Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en av de medfølgende desinfeksjonsserviettene.
3. Fest det medfølgende infusjonssettet til sprøyten.
4. Sett injeksjonskanylen inn i den valgte venen. Dersom du har brukt en tourniquet for å gjøre det lettere å se venen, skal denne tourniqueten løsnes før du begynner å injisere Wilate.  
Det må ikke komme blod inn i sprøyten pga. risiko for dannelse av fibrinklumper.
5. Injiser oppløsningen inn i venen med lav hastighet, ikke raskere enn 2-3 ml per minutt.

Dersom du bruker mer enn ett hetteglass Wilate pulver til én behandling, kan du bruke den samme injeksjonskanylen og sprøyten om igjen. Overføringssettet er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma AS  
Industriavegen 23  
2069 Jessheim  
Norge

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Wilate 500 IE VWF / 500 IE FVIII: 10-8036  
Wilate 1000 IE VWF / 1000 IE FVIII: 10-8037

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.01.2012  
Dato for siste fornyelse: 25.08.2014

## 10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022