

UPUTSTVO ZA LEK

Wilate[®] 500, 500 i.j./5 mL + 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

von Willebrand-ov faktor (vWF:RCof); koagulacioni faktor VIII, humani

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Wilate 500 i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Wilate 500
3. Kako se primenjuje lek Wilate 500
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Wilate 500
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Wilate 500 i čemu je namenjen

Lek Wilate 500 pripada farmakoterapijskoj grupi lekova koji se zovu faktori koagulacije i sadrži *von Willebrand*-ov faktor (vWF:RCof) i humani faktor koagulacije VIII (FVIII). Zajedno ova dva proteina učestvuju u zgrušavanju krvi.

Von Willebrand-ova bolest

Lek Wilate 500 se koristi u terapiji i prevenciji krvarenja kod pacijenata obolelih od *von Willebrand*-ove bolesti (vWB), koja u stvari predstavlja grupu povezanih bolesti. VWB je poremećaj koagulacije kod kog krvarenje traje duže nego što je očekivano. Do toga dolazi ili usled nedostatka vWF u krvi ili zbog toga što vWF ne funkcioniše na način na koji bi trebalo.

Hemofilija A

Lek Wilate 500 se koristi u terapiji i prevenciji krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A. Ovo je stanje u kom krvarenje može trajati duže nego što se očekuje. Do toga dolazi usled urođenog nedostatka faktora koagulacije VIII u krvi.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Wilate 500

Lek Wilate 500 ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na *von Willebrand*-ov faktor, humani faktor koagulacije krvi VIII ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primenite lek Wilate 500.

- Svaki lek, kao što je i lek Wilate 500, koji se dobija iz humane krvi (koja sadrži proteine) i koji se ubrizgava u venu (primenjuje intravenski) može izazvati alergijske reakcije. Molimo Vas, obratite pažnju na rane znake alergijske reakcije (preosetljivosti), kao što su koprivnjača, osip, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, nizak krvni pritisak, ili anafilaksa (kada se neki ili svi od ovih simptoma razviju brzo i kada su intenzivni).

Ukoliko se jave ovi simptomi, odmah obustavite primenu ovog leka i obratite se svom lekaru.

- Prilikom proizvodnje lekova iz humane krvi ili plazme, primenjuju se odgovarajuće mere kako bi se sprečilo prenošenje infekcija na pacijente. One uključuju pažljivu selekciju davalaca krvi i plazme, kako bi se obezbedilo da oni kod kojih postoji rizik od prenošenja infekcije budu isključeni, kao i testiranje svake donacije i prikupljene količine plazme na znake virusa/infekcije i uključivanje koraka u procesu prerade krvi ili plazme koji mogu da inaktiviraju ili uklone viruse. Uprkos ovim merama, kada se primenjuju lekovi pripremljeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcije se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili nove viruse ili na druge tipove infekcija.

Preduzete mere se smatraju efikasnim za viruse sa omotačem, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus, kao i na virus hepatitisa A bez omotača. Preduzete mere mogu imati ograničeno dejstvo na viruse bez omotača kao što je parvovirus B19.

Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (infekcija bebe) i kod osoba čiji je imunski sistem oslabljen ili koje imaju neki vid anemija (na primer, srpasta anemija ili povećana razgradnja crvenih krvnih zrnaca).

- Izričito se preporučuje, da se svaki put kada primite dozu leka Wilate 500, zabeleži naziv i broj serije leka, kako bi se održala evidencija upotrebljenih serija.

Vaš lekar Vam može preporučiti vakcinaciju protiv hepatitisa A i B ukoliko redovno/ponovljeno primete lekove koji sadrže kombinaciju vWF/faktor VIII dobijene iz humane plazme.

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

- Za neželjena dejstva vezana za terapiju vWB molimo pogledajte odeljak 4. („Von Willebrand-ova bolest (vWB)”).

Hemofilija A

Stvaranje inhibitora (antitela) je poznata komplikacija koja se može javiti tokom terapije sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII. Ovi inhibitori, naročito u velikim koncentracijama, onemogućavaju delovanje terapije i Vas ili Vaše dete će pažljivo pratiti u cilju otkrivanja razvoja ovih inhibitora. Ukoliko lek Wilate 500 ne kontroliše Vaše ili krvarenje Vašeg deteta, odmah o tome obavestite svog lekara.

- Za neželjena dejstva vezana za terapiju hemofilije A molimo pogledajte odeljak 4. („Hemofilija A”)

Drugi lekovi i lek Wilate 500

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Iako nisu poznati uticaji drugih lekova na lek Wilate 500, molimo Vas obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate ili ste donedavno uzimali bilo koji drugi lek (uključujući lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta).

Molimo Vas nemojte mešati lek Wilate 500 sa bilo kojim drugim lekovima tokom primene.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Lek Wilate 500 sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži do 58,7 mg natrijuma (glavna komponenta kuhinjske soli) u jednoj bočici sa 500 i.j. vWF i 500i.j. FVIII. Ovo je ekvivalentno 2,94% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma ishranom za odraslu osobu.

Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Wilate 500

Lek Wilate 500 se primenjuje injekcijom u venu (intravenska primena) nakon rekonstitucije sa priloženim rastvaračem. Terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom.

Doziranje

Vaš lekar će Vas posavetovati o Vašoj individualnoj dozi i učestalosti kojom bi trebalo da upotrebljavate lek Wilate 500. Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Ako ste primili više leka Wilate 500 nego što treba

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja sa humanim vWF ili faktorom VIII. Ipak, preporučenu dozu ne treba prekoračiti.

Ako ste zaboravili da primite lek Wilate 500

Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

- Iako **povremene**, uočene su reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije. U njih se mogu uključiti: osećaj žarenja i peckanja na mestu primene infuzije, drhtavica, crvenilo, glavobolja, koprivnjača (urtikarija), nizak krvni pritisak (hipotenzija), malaksalost (letargija), mučnina, uznemirenost, ubrzan rad srca (tahikardija), stezanje u grudima, osećaj trnjenja i bockanja (mravinjanje), povraćanje, zviždanje u grudima, iznenadna pojava otoka u različitim delovima tela (angioedem).

Ukoliko primetite bilo koji od prethodno navedenih simptoma, molimo Vas obavestite svog lekara.

Treba da prestanete sa korišćenjem leka Wilate 500 i da se hitno obratite svom lekaru, ukoliko nastupe simptomi angioedema, kao što su:

- otok lica, jezika ili grla (ždrela);
- otežano gutanje;
- koprivnjača i otežano disanje.
- Iako **povremeno**, uočena je takođe i pojava povišene telesne temperature.
- Mogu se takođe javiti bol u stomaku, bol u leđima, bol u grudima, kašalj i vrtoglavica ali je učestalost ovih neželjenih dejstava nepoznata.
- U **vrlo retkim** slučajevima, preosetljivost može da dovede do teške alergijske reakcije zvane anafilaksa (kada se neki ili svi od prethodno navedenih simptoma razviju naglo i intenzivni su) koja može uključivati i šok. U slučaju anafilaktičkog šoka, suštinu lečenja predstavlja terapija šoka u skladu sa važećim medicinskim preporukama.

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

- Prilikom upotrebe lekova za lečenje vWB koji pored vWF sadrže faktor VIII, kontinuirana terapija može da dovede do prekomernog povećanja koncentracije faktora VIII u krvi. Ovo može da poveća rizik od poremećaja Vašeg protoka krvi (tromboza).

Ukoliko spadate među pacijente sa poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika, potrebno je da se kontrolišete na postojanje ranih znakova tromboze. O prevenciji (profilaksi) od trombotičkih događaja odluku treba da donese Vaš lekar, u skladu sa važećim preporukama.

- Pacijenti sa vWB (posebno pacijenti sa tipom 3) mogu da razviju inhibitore (neutrališuća antitela) na vWF tokom lečenja sa vWF. U tim, **vrlo retkim** slučajevima, inhibitori mogu da spreče pravilno delovanje leka Wilate 500.

U slučaju da se Vaše krvarenje nastavi, Vaša krv se mora analizirati na prisustvo ovih inhibitora. Inhibitori mogu da uvećaju rizik od pojave teških alergijskih reakcija (anafilaktički šok). Ukoliko dobijete alergijsku reakciju, morate biti testirani na prisustvo inhibitora.

Kada se jednom dokaže postojanje inhibitora u Vašoj krvi, molimo kontaktirajte lekara sa iskustvom u lečenju pacijenata sa poremećajima krvarenja (hematologa). Kod pacijenata sa velikim vrednostima inhibitora, druga vrsta lečenja može biti uspešna te je treba razmotriti.

Hemofilija A

- Kod dece koja nisu ranije lečena lekovima sa faktorom VIII, veoma često (kod više od 1 na 10 pacijenata) se mogu razviti inhibitorna antitela (videti odeljak 2); međutim, kod pacijenata koji su ranije primali terapiju sa faktorom VIII (više od 150 dana terapije) rizik je povremen (manje od 1 na 100 pacijenata). Ukoliko se to dogodi, Vaši lekovi ili lekovi Vašeg deteta mogu da prestanu da deluju adekvatno i kod Vas ili Vašeg deteta može se javiti neprekidno krvarenje. Ukoliko se to dogodi, odmah se obratite svom lekaru.

Inhibitori mogu da povećaju rizik od pojave teških alergijskih reakcija (anafilaktički šok). Ukoliko dobijete alergijsku reakciju, morate biti testirani na prisustvo inhibitora.

Povremena neželjena dejstva: mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek
Retka neželjena dejstva: mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek
Veoma retka neželjena dejstva: mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek

Ne postoji dovoljno podataka koji bi preporučili primenu leka Wilate 500 kod prethodno nelečenih pacijenata.

Iskustvo u lečenju dece mlađe od 6 godina lekom Wilate 500 je ograničeno.

Za informacije o virusnoj bezbednosti pogledati odeljak 2. („Upozorenja i mere opreza”).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Wilate 500

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Wilate 500 posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Bočice sa praškom i rastvaračem čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Lek Wilate 500 se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) 2 meseca. U ovom slučaju rok upotrebe ističe 2 meseca nakon što je lek izvađen iz frižidera po prvi put. Morate ubeležiti novi rok trajanja na spoljašnjem pakovanju, kutiji.

Prašak treba rastvoriti samo neposredno pre ubrizgavanja. Pokazana je stabilnost rastvora tokom 4 sata na sobnoj temperaturi. Ipak, da bi se sprečila kontaminacija, rastvor treba odmah upotrebiti i to jednokratno.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Wilate 500

- Aktivne supstance su: *von Willebrand*-ov faktor (vWF:RCof); humani koagulacioni faktor VIII.

Jedna bočica sa praškom sadrži nominalno 500 i.j. *von Willebrand*-ovog faktora (vWF:RCof) (izraženo na supstancu) i 500 i.j. humanog koagulacionog faktora VIII (FVIII) (izraženo na supstancu).

Nakon rekonstitucije sa 5 mL vode za injekcije sa 0,1 % polisorbata 80, jedan mL rastvora sadrži približno 100 i.j. *von Willebrand*-ovog faktora, i približno 100 i.j. humanog koagulacionog faktora VIII.

- Pomoćne supstance su:

Prašak: natrijum-hlorid, glicin, saharoza, natrijum-citrat i kalcijum-hlorid.

Rastvarač: voda za injekcije sa 0,1% polisorbata 80.

Kako izgleda lek Wilate 500 i sadržaj pakovanja

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Izgled:

Prašak: beo do bleđožutprašak ili liofilizovani kolač.

Rastvarač: bistra bezbojna tečnost, bez mirisa i bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

Rekonstituisani rastvor: bistra ili blago opalescentna tečnost bezbojne do bleđožute boje

Sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je za:

– *prašak za rastvor za injekciju/infuziju (1 bočica sa 500 i.j. vWF i 500 i.j. FVIII)*: staklena bočica, staklo tipa I, zatvorena čepom od brombutil gume i aluminijumsko/plastičnim *flip-off* poklopcem .

– *rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju (1 bočica sa 5 mL vode za injekcije sa 0,1 % polisorbata 80)*: staklena bočica, staklo tipa I, zatvorena hlorbutil gumenim čepom i aluminijumsko/plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka su 2 kutije (I kutija i II kutija) međusobno povezane providnom plastičnom trakom.

I kutija:

Složiva kartonska kutija koja sadrži:

1 bočicu sa liofilizovanim praškom za rastvor za injekciju/infuziju

1 bočicu sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju

Uputstvo za lek

II kutija:

Složiva kartonska kutija koja sadrži 1 komplet sa sledećim medicinskim sredstvima:

1 špric za jednokratnu upotrebu

1 transfer set (Mix2VialTM)

1 infuzioni set

2 alkoholna tupfera

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole: PREDSTAVNIŠTVO OCTAPHARMA AG BEOGRAD-VOŽDOVAC,
Koste Jovanovića 53, Beograd

Proizvođač: OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES.M.B.H
Oberlaaerstrasse 235, Beč, Austrija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno u

Jul, 2020.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.

Broj i datum dozvole:

515-01-04801-19-001 od 20.07.2020.

Uputstva za lečenje kod kuće

- Molimo Vas pročitajte sva uputstva i pažljivo ih sledite!
- Nemojte koristiti lek Wilate 500 nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.
- Tokom postupka opisanog u nastavku, mora se održavati sterilnost!
- Rekonstituisani lek treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje pre primene.
- Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Nemojte koristiti rastvore koji su mutni ili sadrže taloge.
- Pripremljeni rastvor odmah upotrebite, kako bi se sprečila mikrobiološka kontaminacija.
- Koristite samo priloženi set za injekciju. Upotreba druge opreme za injekciju/infuziju može prouzrokovati dodatne rizike i neuspeh terapije.

Uputstva za pripremu rastvora:

1. Nemojte koristiti lek direktno iz frižidera. Dozvolite da rastvarač i prašak u zatvorenim bočicama dostignu sobnu temperaturu.
2. Uklonite *flip-off* poklopce sa obe bočice i očistite gumene čepove sa jednim od priloženih alkoholnih tupfera.
3. Mix2Vial™ set je prikazan na Slici 1. Stavite bočicu sa rastvaračem na ravnu površinu i držite je čvrsto. Uzmite Mix2Vial i okrenite ga naopako. Stavite plavi deo Mix2Vial na vrh bočice sa rastvaračem i čvrsto pritisnite na dole dok ne klikne (Slike 2. + 3.).



Slika 1



Slika 2



Slika 3



Slika 4

4. Stavite bočicu sa praškom na ravnu površinu i čvrsto je držite. Uzmite bočicu sa rastvaračem sa prikačenim Mix2Vial i okrenite je naopako. Stavite transparentni deo na vrh bočice sa praškom i čvrsto pritisnite na dole dok ne klikne (Slika 4). Rastvarač automatski teče u bočicu sa praškom.

5. Sa obe bočice koje su još uvek pričvršćene, nežno okrećite bočicu sa praškom dok se lek ne rastvori. Rastvaranje je završeno za manje od 10 minuta na sobnoj temperaturi. Može se pojaviti blago formiranje pene tokom pripreme. Odvrnite Mix2Vial na dva dela (Slika 5). Pena će nestati.

Uklonite praznu bočicu sa rastvaračem sa plavim delom Mix2Vial.



Slika 5

Uputstva za primenu:

Iz predostrožnosti, mora se meriti brzina Vašeg pulsa pre i tokom ubrizgavanja. Ukoliko se javi značajno povećanje u brzini Vašeg pulsa, smanjite brzinu ubrizgavanja ili prekinite primenu na kratko vreme.

1. Stavite špic na transparentni deo Mix2Vial. Okrenite bočicu naopako i uvucite rastvor u špic (Slika 6)

Rastvor u špicu treba da bude bistar ili blago opalescentan.

Nakon što je rastvor prebačen, čvrsto držite klip šprica (neka bude okrenut na dole) i uklonite špic sa Mix2Vial (Slika 7). Uklonite Mix2Vial i praznu bočicu.



Slika 6



Slika 7

2. Očistite odabrano mesto za injekciju sa jednim od priloženih alkoholnih tupfera.
3. Stavite priloženu iglu za injekciju na špic.
4. Ubodite injekcionu iglu u odabranu venu. Ukoliko ste koristili podvesku kako biste lakše pronašli venu, ova podveska treba da bude skinuta pre nego što počnete da ubrizgavate lek Wilate 500. U špic ne sme preći krv usled rizika od formiranja fibirnskih ugrušaka.
5. Ubrižgajte rastvor u venu sporom brzinom, ne brže od 2-3 mL po minutu.

Ukoliko koristite više od jedne bočice praška leka Wilate 500 tokom jedne terapije, možete ponovo koristiti istu iglu za injekciju i špric. Mix2Vial je samo za jednu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim lokalnim propisima.

Wilate 500 se ne sme mešati ili injektirati (sa istim infuzionim setom) sa drugim lekovima.

Koristiti samo priloženi injekcioni set. Korišćenje druge opreme za injekciju/infuziju može izazvati dodatni rizik i neuspeh terapije (adsorpcija vWF/faktor VIII na unutrašnju površinu pojedine opreme za infuziju).

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Prevenција i terapija hemoragije ili hirurških krvarenja kod *von Willebrand*-ove bolesti (vWB), kada je sama terapija dezmozpresinom (engl. *1-deamino-8-D-arginine vasopressin*, DDAVP) neefikasna ili kontraindikovana.

Hemofilija A

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII).

Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju poremećaja koagulacije (hematologa). Lek je za jednokratnu upotrebu i celokupan sadržaj bočice treba primeniti. U slučaju da ostane bilo koji sadržaj, treba ga ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Odnos između vWF:RCo i FVIII:C je 1:1. Uopšteno, 1 i.j./kg telesne mase vWF:RCo i FVIII:C povećava nivo u plazmi za 1,5-2% normalne aktivnosti za odgovarajući protein. Obično, oko 20 do 50 i.j. leka Wilate 500/kg telesne mase je neophodno da bi se postigla odgovarajuća hemostaza. Ovo će povećati vWF:RCo i FVIII:C kod pacijenata za približno 30 do 100%.

Može biti potrebna inicijalna doza od 50 do 80 i.j. leka Wilate 500/kg telesne mase, posebno kod pacijenata sa vWB tip 3, gde održavanje adekvatnih nivoa u plazmi može zahtevati veće doze nego kod drugih tipova vWB.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka kako bi se preporučila primena leka Wilate 500 kod dece mlađe od 6 godina.

Prevenција hemoragije u slučaju hirurških intervencija ili teške traume:

Za prevenciju krvarenja u slučaju hirurških intervencija, lek Wilate 500 treba dati 1-2 sata pre početka hirurške procedure. Treba postići koncentracije vWF:RCo od ≥ 60 i.j./dL ($\geq 60\%$) i FVIII:C od ≥ 40 i.j./dL ($\geq 40\%$).

Odgovarajuću dozu treba ponovo davati na svakih 12-24 sata terapije. Doza i trajanje terapije zavise od kliničkog statusa pacijenta, tipa i težine krvarenja, i od nivoa vWF:RCo i FVIII:C.

Kod pacijenata koji primaju preparate vWF koji sadrže FVIII, treba pratiti koncentracije FVIII:C u plazmi kako bi se otkrile konstantno povećane koncentracije FVIII:C u plazmi, koje mogu povećati rizik od trombotičkih događaja, naročito kod pacijenata sa poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. U slučaju pojave povećane koncentracije FVIII:C u plazmi, treba razmotriti smanjenje doza i/ili produženje intervala doziranja ili upotrebu preparata vWF koji sadrži malu količinu FVIII.

Profilaksa:

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa vWB, treba primenjivati doze od 20-40 i.j./kg telesne mase 2 ili 3 puta nedeljno. U nekim slučajevima, kao kod pacijenata sa gastrointestinalnim krvarenjima, mogu biti potrebne veće doze.

Hemofilija A

Praćenje terapije

Tokom trajanja terapije, preporučuje se adekvatno određivanje koncentracije faktora VIII kako bi se odredila doza koju treba primenjivati i učestalost ponovljenih infuzija. Odgovor na terapiju faktorom VIII može varirati kod pojedinačnih pacijenata pokazujući različita poluvremena eliminacije i *recovery* vrednosti. Kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom može biti potrebno prilagođavanje doze zasnovane na telesnoj masi. Naročito u slučaju većih hirurških intervencija, nezamenljivo je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću analize koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Doziranje

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavise od težine deficijencije faktora VIII, od lokacije i obima krvarenja, kao i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj jedinica faktora VIII koji se primenjuje izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje se odnose na trenutni standard koncentrata SZO za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava ili kao procenat (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili poželjno u internacionalnim jedinicama (u odnosu na Internacionalni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII je ekvivalentna količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

Terapija po potrebi:

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII se zasniva na empirijskom nalazu da 1 internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kg telesne mase povećava nivo u plazmi za 1,5 do 2% normalne aktivnosti. Potrebna doza se određuje korišćenjem sledeće formule:

Potrebne jedinice = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,5 i.j./kg

Količinu koja će se primeniti kao i učestalost primene treba uvek uskladiti sa kliničkom efikasnošću u pojedinačnom slučaju. U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora VIII ne treba da padne ispod datih vrednosti aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili i.j./dL) u odgovarajućem periodu.

Sledeća tabela se može koristiti kao smernica za doziranje tokom epizoda krvarenja i kod hirurških intervencija:

Stepen hemoragije/ Tip hirurške procedure	Potrebna koncentracija faktora VIII (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
Hemoragija		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili oralno krvarenje	20-40	Ponavljati svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, sve dok epizoda krvarenja indikovana bolom ne prestane ili se ne postigne zalečenje.
Ekstenzivnija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12 do 24 sata tokom 3 do 4 dana ili više dok se bol i akutna nesposobnost ne prevaziđu.
Životno ugrožavajuće hemoragije	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok se opasnost ne ukloni.
Hirurške intervencije		
Manje hirurške intervencije uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne

		zalečenje.
Veće hirurške intervencije	80-100 (pre- i postoperativne)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata sve do adekvatnog zarastanja rane, onda terapija od najmanje još 7 dana da se održi aktivnost faktora VIII od 30% do 60% (i.j./dL)

Profilaksa:

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, mogu biti potrebni kraći intervali doziranja ili veće doze.

Kontinuirana infuzija:

Pre hirurške intervencije, treba izvršiti farmakokinetičku analizu kako bi se procenio klirens. Početna brzina infuzije se može izračunati na sledeći način:

Brzina infuzije (i.j./kg/sat)= klirens (mL/kg/sat) x željeni ravnotežni nivo (i.j./mL)

Nakon početne 24-satne kontinuirane infuzije, klirens treba ponovo svakodnevno računati koristeći jednačinu ravnotežnog stanja na osnovu izmerene koncentracije i poznate brzine infuzije.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka kako bi se preporučila primena leka Wilate 500 u hemofiliji A kod dece mlađe od 6 godina.

Način primene

Intravenska primena.

Brzina primene injekcije ili infuzije ne treba da pređe 2-3 mL po minutu.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”

Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

natrijum-hlorid,
glicin,
saharoza,
natrijum-citrat,
kalcijum-hlorid.

Rastvarač:

voda za injekcije sa 0,1% polisorbata 80

Inkompatibilnost

U odusustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, niti se sme istovremeno davati sa drugim intravenskim preparatima u istom setu za infuziju.

Sme se koristiti samo priloženi set za injekciju/infuziju, jer može doći do neuspeha terapije usled adsorpcije *von Willebrand*-ovog faktora/faktora VIII na unutrašnje površine pojedine opreme za injekciju/infuziju.

Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: 4 sata na sobnoj temperaturi (do 25°C).

Ipak, kako bi se izbegla mikrobiološka kontaminacija, lek treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati bočice sa praškom i rastvaračem u frižideru (na temperaturi od 2 do 8°C). Čuvati bočice u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Lek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) 2 meseca. U ovom slučaju rok upotrebe ističe 2 meseca nakon što je lek izvađen iz frižidera po prvi put. Pacijent mora ubeležiti novi rok trajanja na spoljašnjem pakovanju. Rekonstituisani rastvor treba upotrebiti samo jednom. Svu preostalu količinu rastvora treba odbaciti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak „Rok upotrebe”

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je za:

- prašak za rastvor za injekciju/infuziju (1 bočica sa 500 i.j. vWF i 500 i.j. FVIII): staklena bočica, staklo tipa I, zatvorena čepom od brombutil gume i aluminijumsko/plastičnim *flip-off* poklopcem.
- rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju (5 mL vode za injekcije sa 0,1 % polisorbata 80): staklena bočica, staklo tipa I, zatvorena hlorbutil gumenim čepom i aluminijumsko/plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka su 2 kutije (I kutija i II kutija) međusobno povezane providnom plastičnom trakom.

I kutija:

Složiva kartonska kutija koja sadrži:

1 bočicu sa liofilizovanim praškom za rastvor za injekciju/infuziju

1 bočicu sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju

Uputstvo za lek

II kutija:

Složiva kartonska kutija koja sadrži 1 komplet sa sledećim medicinskim sredstvima:

1 špric za jednokratnu upotrebu

1 transfer set (Mix2Vial™)

1 infuzioni set

2 alkoholna tupfera

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

- Molimo Vas pročitajte sva uputstva i pažljivo ih sledite!
- Nemojte koristiti lek Wilate 500 nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.
- Tokom postupka opisanog u nastavku, mora se održavati sterilnost!
- Rekonstituisani lek treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje pre primene.
- Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Nemojte koristiti rastvore koji su mutni ili sadrže taloge.

- Pripremljeni rastvor odmah upotrebite, kako bi se sprečila mikrobiološka kontaminacija.
- Koristite samo priloženi set za injekcije. Upotreba druge opreme za injekciju/infuziju može prouzrokovati dodatne rizike i neuspeh terapije.

Uputstva za pripremu rastvora:

1. Nemojte koristiti lek direktno iz frižidera. Dozvolite da rastvarač i prašak u zatvorenim bočicama dostignu sobnu temperaturu.
2. Uklonite *flip-off poklopce* sa obe bočice i očistite gumene čepove sa jednim od priloženih alkoholnih tuffera.
3. Mix2Vial™ set je prikazan na Slici 1. Stavite bočicu sa rastvaračem na ravnu površinu i držite je čvrsto. Uzmite Mix2Vial i okrenite ga naopako. Stavite plavi deo Mix2Vial na vrh bočice sa rastvaračem i čvrsto pritisnite na dole dok ne klikne (Slike 2 + 3).



Slika 1



Slika 2



Slika 3

4. Stavite bočicu sa praškom na ravnu površinu i čvrsto je držite. Uzmite bočicu sa rastvaračem sa prikačenim Mix2Vial i okrenite je naopako. Stavite transparentni deo na vrh bočice sa praškom i čvrsto pritisnite na dole dok ne klikne (Slika 4.). Rastvarač automatski teče u bočicu sa praškom.



Slika 4

5. Sa obe bočice koje su još uvek pričvršćene, nežno okrećite bočicu sa praškom dok se lek ne rastvori. Rastvaranje je završeno za manje od 10 minuta na sobnoj temperaturi. Može se pojaviti blago formiranje pene tokom pripreme. Odrvnite Mix2Vial na dva dela (Slika 5). Pena će nestati.

Uklonite praznu bočicu sa rastvaračem sa plavim delom Mix2Vial™.



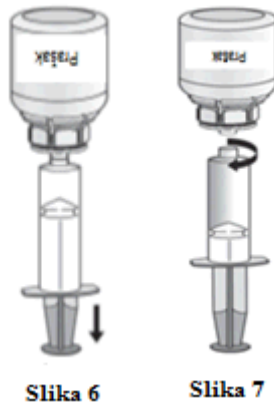
Slika 5

Uputstva za primenu:

Iz predostrožnosti, mora se meriti brzina Vašeg pulsa pre i tokom primene leka. Ukoliko se javi značajno povećanje brzine Vašeg pulsa, smanjite brzinu ubrizgavanja ili prekinite primenu na kratko vreme.

1. Stavite špic na transparentni deo Mix2Vial. Okrenite bočicu naopako i uvucite rastvor u špic (Slika 6.) Rastvor u špicu treba da bude bistar ili blago opalescentan. Nakon što je rastvor prebačen, čvrsto držite klip šprica (neka bude okrenut na dole) i uklonite

špic sa Mix2Vial (Slika 7). Uklonite Mix2Vial i praznu bočicu.



2. Očistite odabrano mesto za injekciju sa jednim od priloženih alkoholnih tupfera.
3. Stavite priloženu iglu za injekciju na špic.
4. Ubodite injekcionu iglu u odabranu venu. Ukoliko ste koristili podvesku kako biste lakše pronašli venu, ova podveska treba da bude skinuta pre nego što počnete da ubrizgavate lek Wilate 500. U špic ne sme preći krv usled rizika od formiranja fibirnskih ugrušaka.
5. Ubrizgajte rastvor u venu sporom brzinom, ne brže od 2-3 mL po minutu.

Ukoliko koristite više od jedne bočice praška leka Wilate 500 tokom jedne terapije, možete ponovo koristiti istu iglu za injekciju i špic. Mix2Vial je samo za jednu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.