

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek Wilate 500 je u obliku praška i rastvarača za rastvor za injekciju/infuziju. 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.

Specifična aktivnost vWF u leku Wilate 500 iznosi ≥ 67 i.j. vWF:RCo/mg proteina.

Jačina vWF (i.j.) se određuje prema aktivnosti ristocetin kofaktora (vWF:RCo) poređenjem sa Internacionalnim standardom za koncentrat *von Willebrand*-ovog faktora (SZO).

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

Jačina FVIII (i.j.) se određuje korišćenjem hromogenog testa prema standardima Evropske farmakopeje.

Specifična aktivnost FVIII u leku Wilate 500 je ≥ 67 i.j. FVIII:C/mg proteina.

Lek se proizvodi iz humane plazme.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rekonstituisanog rastvora leka Wilate 500 sadrži 11,7 mg natrijuma (58,7 mg natrijuma po bočici).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak: beo do bleđožut prašak 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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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).

4.2. 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 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Preosetljivost

Moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa prilikom primene leka Wilate 500. Lek sadrži tragove drugih humanih proteina osim faktora VIII. Ukoliko se pojave simptomi preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu primenu ovog leka i da se obrate svom lekaru.

Pacijente treba informisati o ranim znacima reakcija preosetljivosti koji uključuju koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka, treba primeniti standardnu medicinsku terapiju šoka.

Prenosivi agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija, koje mogu da se pojave usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme, uključuju selekciju davalaca, skrining pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcija i uključivanje efikasnih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos tome, kada se primenjuju lekovi dobijeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

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

Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne za trudnice (fetalne infekcije) i kod osoba sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (na primer hemolitička anemija).

Treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B) kod pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju lekove koji sadrže vWF/faktor VIII dobijene iz humane plazme.

Izričito se preporučuje da se svaki put kada se lek Wilate 500 primenjuje pacijentu, zabeleži ime i serijski broj leka sa ciljem da se vodi evidencija povezanosti između pacijenta i serijskog broja leka.

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Tromboembolijski događaji

Kada se upotrebljava lek koji pored vWF sadrži i FVIII, ordinirajući lekar treba da vodi računa da kontinuirana terapija može izazvati prekomerno povećanje koncentracije FVIII:C. Kod pacijenata koji primaju lekove koji pored vWF sadrže i FVIII, treba pratiti koncentracije FVIII:C u plazmi, da bi se izbegle kontinuirane prekomerne koncentracije FVIII:C u plazmi, koje mogu povećati rizik od trombotičkih događaja.

Postoji rizik od pojave trombotičkih događaja kada se upotrebljavaju lekovi koji pored vWF sadrže i FVIII, posebno kod pacijenata sa poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. Stoga, rizični pacijenti moraju biti praćeni na rane znake tromboze. Treba uvesti profilaksu protiv venske tromboembolije, prema važećim preporukama.

Inhibitori

Kod pacijenata sa vWB, posebno pacijenata sa tipom 3, mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na vWF. Ako nisu postignute očekivane vrednosti aktivnosti vWF:RCo u plazmi, ili ukoliko krvarenje nije kontrolisano odgovarajućom dozom, treba uraditi odgovarajući test da bi se utvrdilo da li je prisutan inhibitor vWF. Kod pacijenata sa velikim koncentracijama inhibitora, terapija vWF može biti neefikasna i treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje takvih pacijenata treba da vodi lekar specijalista sa iskustvom u nezi bolesnika sa poremećajima hemostaze (hematolog).

Hemofilija A

Inhibitori

Formiranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u lečenju osoba sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulacione aktivnosti faktora VIII, koji se izražavaju u *Bethesda* jedinicama (BJ) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa težinom bolesti kao i sa izlaganjem faktoru VIII. Ovaj rizik je najveći tokom prvih 50 dana izlaganja ali nastavlja se tokom života iako je povremen.

Klinički značaj razvoja inhibitora zavisiće od titra inhibitora, gde manji titar predstavlja manji rizik od nedovoljnog kliničkog odgovora u poređenju sa velikim titrom inhibitora. Uopšteno, sve pacijente na terapiji lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih posmatranja i laboratorijskih testova. Ako se ne dostignu očekivane vrednosti aktivnosti faktora VIII u plazmi, ili ako krvarenje nije kontrolisano odgovarajućom dozom, treba da se sprovedu testovi na prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa velikim koncentracijama inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefikasna i treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje takvih pacijenata treba da vode lekari specijalisti sa iskustvom u nezi bolesnika sa hemofilijom i inhibitorima faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstitucionna terapija sa FVIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane sa kateterom

Ukoliko je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu plasiranja katetera.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle osobe i na decu.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Wilate 500 sadrži do 58,7 mg natrijuma u jednoj bočici sa 500 i.j. vWF i 500 i.j. FVIII, što je ekvivalentno 2,94% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu po preporukama SZO. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate interakcije sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Reproduktivne studije na životinjama nisu sprovedene sa kombinacijom vWF/faktor VIII.

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Nema iskustva u lečenju trudnica ili dojilja.

Trudnicama ili dojiljama sa nedostatkom vWF lek Wilate 500 treba primenjivati samo ako je jasno indikovano, uzimajući u obzir da porođaj povećava rizik od hemoragijskih događaja kod ovih pacijenata.

Hemofilija A

Sa obzirom na retku pojavu hemofilije A kod žena, nema iskustva u pogledu lečenja tokom trudnoće i dojenja. Stoga, tokom trudnoće i dojenja, lek Wilate 500 treba koristiti samo ako je jasno indikovano.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Wilate 500 nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, osećaj žarenja i peckanja na mestu primene infuzije, drhtavicu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, eritem, pruritus, osip, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, dispneju, žmarce, povraćanje, zviždanje u grudima) retko se javljaju, i mogu u nekim slučajevima da progrediraju do teške anafilakse (uključujući šok).

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Kod pacijenata sa vWB, posebno pacijenata sa tipom 3, mogu veoma retko da se razviju neutrališuća antitela na vWF. Ako se takvi inhibitori pojave, to stanje će se manifestovati neadekvatnim kliničkim odgovorom. Takva antitela se javljaju u bliskoj povezanosti sa anafilaktičkim reakcijama. Stoga, pacijente sa anafilaktičkom reakcijom treba ispitati na prisustvo inhibitora.

U svim takvim slučajevima, preporučuje se da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

Do sada iz kliničkih studija ili iz postmarketinškog iskustva za lek Wilate 500 nisu prijavljeni slučajevi inhibitora na *von Willebrand*-ov faktor.

Prisutan je rizik od pojave trombotičkih događaja, posebno kod pacijenata sa poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. Treba uvesti profilaksu protiv venske tromboembolije, prema važećim preporukama.

Kod pacijenata koji primaju lekove koji pored vWF sadrže i FVIII duže održavanje prekomernih vrednosti FVIII:C u plazmi može povećati rizik od trombotičkih događaja.

Hemofilija A

Kod pacijenata sa hemofilijom A koji su lečeni faktorom VIII, uključujući i lek Wilate, mogu da se razviju neutrališuća antitela (inhibitori) - videti odeljak 5.1. Ako se pojave takvi inhibitori, to stanje će se manifestovati nedovoljnim kliničkim odgovorom. U takvim slučajevima, preporučuje se da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

Za informacije o bezbednosti od prenosivih agenasa videti odeljak 4.4.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela data u nastavku daje pregled neželjenih reakcija zabeleženih tokom kliničkih studija, postmarketinških studija bezbednosti i drugih postmarketinških izvora, kategorisanih prema MedDRA klasi sistema organa (engl. *System Organ Class, SOC*), preporučenim terminima (engl. *Preferred Term Level, PT*) i učestalosti.

Učestalosti su određene prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Za neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda zabeležene putem spontanog prijavljivanja, učestalost prijavljivanja je kategorisana kao nepoznata.

Klasa sistema organa (SOC) prema MedDRA standardu	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost	povremeno
	anafilaktički šok	veoma retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	povišena telesna temperatura	povremeno
	bol u grudima	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	inhibicija faktora VIII	povremeno (PTP)*
	inhibicija <i>von Willebrand</i> -ovog faktora	veoma često (PNP)* veoma retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	vrtočlavica	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	bol u stomaku	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima	nepoznato

*Učestalost je zasnovana na studijama sa svim lekovima koji sadrže FVIII, a koje su uključivale pacijente sa teškom hemofilijom A. PTP – prethodno lečeni pacijenti (engl. *previously-treated patients, PTPs*), PNP – prethodno nelečeni pacijenti (engl. *previously-untreated patients, PUPs*)

Opis odabranih neželjenih reakcija

Za opis odabranih neželjenih reakcija videti odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek 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
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi simptomi predoziranja sa humanim vWF ili faktorom VIII. Ukoliko dođe do izrazitog predoziranja mogu se pojaviti tromboembolijski događaji.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; faktori koagulacije krvi.

ATC šifra: B02BD06

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

Von Willebrand-ov faktor (vWF) (iz koncentrata) je normalan sastojak humane plazme i ponaša se na isti način kao i endogeni vWF.

Primena vWF omogućava korekciju hemostatskih poremećaja koje ispoljavaju pacijenti sa deficijencijom vWF (vWB) na dva načina:

- vWF ponovo uspostavlja adheziju trombocita za vaskularni subendotel na mestu vaskularnog oštećenja (jer se vezuje i za vaskularni subendotel i za membranu trombocita), čime se obezbeđuje primarna hemostaza koja se manifestuje skraćanjem vremena krvarenja. Ovaj efekat se javlja odmah i poznato je da u velikoj meri zavisi od stepena polimerizacije proteina;
- vWF dovodi do odložene korekcije pratećeg deficita faktora VIII. Primenjen intravenski, vWF se vezuje za endogeni faktor VIII (koji pacijent normalno stvara), i stabilizujući ovaj faktor, izbegava se njegova brza razgradnja. Zbog ovoga, primena čistog vWF (preparat vWF sa malim sadržajem faktora VIII) vraća vrednost FVIII:C na normalnu kao sekundarni efekat nakon prve infuzije. Primena preparata vWF koji sadrže faktor VIII odmah vraća vrednost FVIII:C na normalnu nakon prve infuzije.

Osim svoje uloge zaštitnog proteina za faktor VIII, vWF posreduje u adheziji trombocita na mesta vaskularne povrede i ima ulogu u agregaciji trombocita.

Hemofilija A

Kombinacija *von Willebrand-ov faktor/faktor VIII* se sastoji od dva molekula (*von Willebrand-ov faktor i faktor VIII*) sa različitim fiziološkim funkcijama. Kada se primeni infuzija pacijentu sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje za *von Willebrand-ov faktor* u cirkulaciji pacijenta. Aktivirani faktor VIII se ponaša kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin zatim konvertuje fibrinogen u fibrin, pa se može stvoriti ugrušak.

Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi vezan za pol, a posledica je smanjenih vrednosti FVIII:C, što dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano bilo kao rezultat povreda ili hirurške traume. Supstitucionom terapijom se povećavaju koncentracije faktora

VIII u plazmi, i na taj način omogućava se privremena korekcija deficita faktora i korekcija sklonosti ka krvarenju.

Treba napomenuti da godišnja stopa krvarenja (*engl. annualized bleeding rate, ABR*) nije uporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

Pored svoje uloge zaštitnog proteina za faktor VIII, *von Willebrand*-ov faktor posreduje u adheziji trombocita na mestima vaskularnih povreda i ima ulogu u agregaciji trombocita.

5.2. Farmakokinetički podaci

Von Willebrand-ova bolest (vWB)

vWF (iz koncentrata) je normalni sastojak humane plazme i ponaša se kao endogeni vWF.

Na osnovu meta-analize tri farmakokinetičke studije, koje su uključivale 24 pacijenta sa svim tipovima vWB, dobijeni su sledeći rezultati.

Parametar	Svi tipovi vWB				vWB tip 1				vWB tip 2				vWB tip 3							
	N	Srednja vrednost	SD	Min.	Max.	N	Srednja vrednost	SD	Min.	Max.	N	Srednja vrednost	SD	Min.	Max.	N	Srednja vrednost	SD	Min.	Max.
Recovery (%i.j./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
PIK (0-inf) (sat*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
Poluvreme eliminacije (sat)	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 (sat)	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
Klirens (mL/sat kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

Legenda: N – broj; PIK-površina ispod krive; MRT- srednje vreme zadržavanja (*engl. mean residence time, MRT*); SD = standardna devijacija

Hemofilija A

Faktor VIII (iz koncentrata) je normalni sastojak humane plazme i ponaša se kao endogeni faktor VIII. Nakon primene leka, približno dve trećine do tri četvrtine faktora VIII zadržava se u cirkulaciji. Vrednost aktivnosti faktora VIII koja se dostigne u plazmi treba da bude između 80-120% predviđene aktivnosti faktora VIII.

Aktivnost plazmatskog faktora VIII se smanjuje dvofaznim eksponencijalnim padom. U inicijalnoj fazi, distribucija između intravaskularnog i drugih delova (telesne tečnosti) odvija se sa poluvremenom eliminacije iz plazme od 3 do 6 sati. U narednoj, sporijoj fazi, poluvreme eliminacije varira između 8 i 18 sati, sa prosekom od 15 sati. Ovo odgovara pravom biološkom poluvremenu eliminacije.

Sledeći rezultati su zabeleženi u kliničkoj studiji sa 12 pacijenata (hromogeni test, dvostruko merenje):

Parametar	Prvi pregled		Pregled nakon 6 meseci	
	Srednja vrednost	SD	Srednja vrednost	SD
<i>Recovery</i> %/i.j./kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
PIK _{norm} % * sat/i.j./kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Poluvreme eliminacije (sat)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (sat)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Klirens mL/sat/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Legenda: PIK = površina ispod krive; MRT = srednje vreme zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT); SD = standardna devijacija

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

vWF i FVIII u leku Wilate 500 su normalni sastojci humane plazme i deluju kao endogeni vWF/FVIII.

Uobičajena ispitivanja bezbednosti ovih sastojaka na laboratorijskim životinjama ne bi donela korisne informacije postojećem kliničkom iskustvu i stoga se ne zahtevaju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

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

Rastvarač:

voda za injekcije sa 0,1% polisorbata 80

6.2. 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.

6.3. 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.

6.4. 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 6.3.

6.5. 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 tufpera

6.6. 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 tufpera.
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.



Slika 5

Uklonite praznu bočicu sa rastvaračem sa plavim delom Mix2Vial™.

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 špica (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 špric.
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 špric 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 špric. Mix2Vial je samo za jednu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PREDSTAVNIŠTVO OCTAPHARMA AG BEOGRAD-VOŽDOVAC
Koste Jovanovića 53
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04801-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.04.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.