

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Wilate 500, 500 IU VWF / 500 IU FVIII, prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Wilate 1000, 1000 IU VWF / 1000 IU FVIII, prašak i otapalo za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Wilate se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju. Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU/1000 IU ljudskog von Willebrandovog faktora (VWF) i ljudskog koagulacijskog faktora VIII (FVIII).

Lijek sadrži približno 100 IU/mL ljudskog von Willebrandovog faktora nakon rekonstitucije s 5 mL / 10 mL vode za injekcije s 0,1 % polisorbitom 80.

Specifična aktivnost Wilatea je  $\geq 67$  IU FVIII: RCo/mg proteina.

Potentnost VWF (IU) se mjeri prema aktivnosti kofaktora ristocetina (VWF:RCo) u usporedbi s međunarodnim standardom za koncentrat von Willebrandovog faktora (WHO).

Lijek sadrži približno 100 IU/mL ljudskog koagulacijskog faktora VIII nakon rekonstitucije s 5 mL / 10 mL otapala, vode za injekcije s 0,1 % polisorbitom 80.

Potentnost (IU) se određuje primjenom kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Wilatea je  $\geq 67$  IU FVIII:C / mg proteina.

Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Wilate 500: 11,7 mg natrija po ml rekonstituirane otopine (58,7 mg natrija po bočici).

Wilate 1000: 11,7 mg natrija po ml rekonstituirane otopine (117,3 mg natrija po bočici).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Liofilizirani prašak: bijeli ili svijetložuti prašak ili mrvičasta kruta tvar.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Von Willebrandova bolest (VWB)

Prevenција i liječenje krvarenja ili krvarenja kod kirurških zahvata kod von Willebrandove bolesti (VWB), kada je liječenje samo s dezmpresinom (DDAVP) neučinkovito ili kontraindicirano.

##### Hemofilija A

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (nasljednim nedostatkom faktora VIII).

## 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju poremećaja zgrušavanja. Lijek je za jednokratnu uporabu i potrebno je primijeniti cijeli sadržaj bočice. U slučaju preostalog sadržaja, potrebno ga je ukloniti sukladno lokalnim propisima.

### Von Willebrandova bolest (VWB)

Omjer između VWF:RCo i FVIII:C je približno 1:1. Općenito, 1 IU/kg tjelesne težine VWF:RCo i FVIII:C povisuje razinu u plazmi za 1,5-2% normalne aktivnosti navedenih proteina. Obično je za postizanje odgovarajuće hemostaze potrebno oko 20 do 50 IU Wilate/kg tjelesne težine. To će podići VWF:RCo i FVIII:C u bolesnika za oko 30 do 100%.

Potrebna početna doza može biti od 50 do 80 IU Wilate/kg tjelesne težine, osobito u bolesnika s VWB tipa 3, kod kojih su za održavanje odgovarajućih razina u plazmi potrebne veće doze nego kod drugih tipova VWB.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostatnih podataka kako bi se preporučila uporaba Wilate u djece dobi do 6 godina.

### *Sprečavanje krvarenja u slučaju kirurških zahvata ili teške ozljede:*

Za sprečavanje krvarenja u slučaju kirurških zahvata, Wilate je potrebno primijeniti 1-2 sata prije početka zahvata. Potrebno je postići razine VWF:RCo od  $\geq 60$  IU/dL ( $\geq 60\%$ ) i FVIII:C od  $\geq 40$  IU/dL ( $\geq 40\%$ ).

Odgovarajuće doze potrebno je ponovo primijeniti svakih 12-24 sata liječenja. Doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom statusu bolesnika, vrsti i ozbiljnosti krvarenja, te razinama i VWF:RCo i FVIII:C.

Bolesnicima koji primaju lijekove s VWF koji sadrže FVIII, potrebno je nadzirati razine FVIII:C u plazmi kako bi se otkrile trajne prekomjerne razine FVIII:C u plazmi, što može povećati rizik trombotskih događaja, osobito u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. U slučaju uočenih prekomjernih razina FVIII:C u plazmi, treba razmotriti smanjenje doze i/ili produljeni interval između doza ili primjenu lijeka s VWF koji sadrži nisku razinu FVIII.

### *Profilaksa:*

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s VWB, potrebno je primijeniti doze od 20-40 IU/kg tjelesne težine 2 do 3 puta tjedno. U nekim slučajevima, kao na primjer u bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjima, mogu biti potrebne i veće doze.

### Hemofilija A

#### Praćenje liječenja

U svrhu određivanja potrebne doze i učestalosti ponavljanja infuzija, preporučuje se tijekom liječenja odgovarajuće određivanje razina faktora VIII. Odgovor na liječenje faktorom VIII može se razlikovati u pojedinim bolesnika pokazivanjem različitog poluvijeka i oporavka. Doza temeljena na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u pothranjenih i pretilih bolesnika. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata, neophodno je pažljivo praćenje nadomjesnog liječenja analizom zgrušavanja (aktivnost faktora VIII u plazmi).

#### Doziranje

Doza i trajanje nadomjesnog liječenja ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i jačini krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražen je u međunarodnim jedinicama (IU), prema važećem standardu WHO za koncentrat za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se

ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili poželjno u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom mL normalne ljudske plazme.

*Liječenje po potrebi (On demand treatment):*

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povisuje razinu u plazmi za 1,5 do 2% od normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

**Potrebno jedinica = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (IU/dL) x 0,5 IU/kg**

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjerene ka kliničkoj učinkovitosti u pojedinačnom slučaju. U slučaju sljedećih krvarenja, razina aktivnosti FVIII ne smije pasti ispod navedenih razina u plazmi (u % od normale ili u IU/dL) u odgovarajućem vremenu.

Sljedeća tablica se može koristiti kao smjernica za doziranje u epizodama krvarenja i kirurškim zahvatima:

Stupanj krvarenja/ vrsta kirurškog zahvata	Potrebne razine faktora VIII (%) (IU/dL)	Učestalost primjene (sati)/ trajanje liječenja (dani)
<b>Krvarenje</b>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili oralno krvarenje	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, do prestanka epizode krvarenja (indicirane bolom) ili do postignutog izlječenja.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematomi	30 – 60	Infuziju ponoviti svakih 12 do 24 sata kroz 3 do 4 dana ili više, do prestanka boli i ponovne pokretljivosti.
Po život opasna krvarenja	60 – 100	Infuziju ponoviti svakih 8 do 24 sata do prestanka opasnosti.
<b>Kirurški zahvati</b>		
Manji kirurški zahvati uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do postignutog izlječenja.
Veći kirurški zahvati	80 – 100 (pre- i postoperativno)	Infuziju ponoviti svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, zatim liječenje kroz najmanje 7 sljedećih dana da se zadrži aktivnost faktora VIII od 30% do 60% (IU/dL).

#### *Profilaksa:*

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su od 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci primjene ili veće doze.

#### *Kontinuirana infuzija:*

Prije kirurškog zahvata mora se provesti farmakokinetička analiza kako bi se dobila procjena klirensa. Početna brzina infuzije može se izračunati na sljedeći način:

**Brzina infuzije (IU/kg/sat) = klirens (mL/kg/sat) x željene razine u stanju ravnoteže (IU/mL)**

Nakon početna 24 sata kontinuirane infuzije, svaki dan treba ponovo izračunati klirens korištenjem jednadžbe stanja ravnoteže s izmjerenom razinom i poznatom brzinom infuzije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostatnih podataka kako bi se preporučila uporaba Wilatea u hemofiliji A u djece dobi do 6 godina.

#### **Način primjene**

Za intravensku primjenu.

Brzina injiciranja ili infuzije ne smije biti veća od 2-3 mL u minuti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Radi poboljšanja sljedivosti bioloških lijekova, potrebno je evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

##### Preosjetljivost

S primjenom lijeka Wilate moguć je nastanak reakcija preosjetljivosti. Pored faktora VIII, lijek sadrži i tragove drugih ljudskih proteina. Ukoliko se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se mora savjetovati da odmah prekinu liječenje i obrate se svom liječniku.

Bolesnike se mora upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, napetost u prsima, piskutavo disanje, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, primijeniti standardno medicinsko liječenje za šok.

##### Prenosivi uzročnici bolesti

Standardne mjere za sprječavanje zaraza koje bi rezultirale primjenom lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere zaraze, te uključivanje učinkovitih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, mogućnost prijenosa zaraznih uzročnika nakon primjene

lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi na još nepoznate ili nove viruse i druge patogene uzročnike.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima kod virusa s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV), te kod virusa bez ovojnice kao što je virus hepatitisa A (HAV). Poduzete mjere mogu biti ograničene učinkovitosti kod virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19.

Zaraza parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (fetalna infekcija), za imunodeficientne osobe i osobe s povećanom eritrocitopoezom (npr. hemolitička anemija).

Mora se razmotriti odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) u bolesnika koji redovito/ponovljeno primaju lijekove s VWF/faktorom VIII proizvedene iz ljudske plazme.

Strogo je preporučeno da se svaki put kod primjene Wilatea u bolesnika zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se uvijek mogla utvrditi veza između bolesnika i serije lijeka.

### Von Willebrandova bolest (VWB)

#### Tromboembolijski događaji

Kada se koristi lijek VWF koji sadrži FVIII, nadležni liječnik mora znati da kontinuirano liječenje može uzrokovati prekomjerni porast FVIII:C. U bolesnika koji primaju lijekove s VWF koji sadrže FVIII, potrebno je nadzirati razine FVIII:C u plazmi kako bi se otkrile neprekidne prekomjerne razine FVIII:C u plazmi, što može povećati rizik trombotskih događaja.

Kod primjene lijekova s VWF koji sadrže FVIII, postoji rizik nastanka trombotskih događaja, osobito u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. Rizične bolesnike se stoga mora promatrati zbog ranih znakova tromboze. Prema trenutnim preporukama, potrebno je uvesti profilaksu venske tromboembolije.

#### Inhibitori

Bolesnici s VWB, osobito tipa 3, mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na VWF. Ukoliko nisu postignute očekivane razine aktivnosti VWF:RCo u plazmi ili krvarenje nije pod kontrolom uz odgovarajuće doze, potrebno je učiniti prikladan test kojim bi se odredilo prisustvo inhibitora VWF.

Liječenje s VWF može biti neučinkovito u bolesnika s visokim razinama inhibitora, te se moraju razmotriti druge mogućnosti liječenja. Zbrinjavanje takvih bolesnika trebaju odrediti liječnici s iskustvom u liječenju bolesnika s hemostatskim poremećajima.

### Hemofilija A

#### Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženosti faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti te se nastavlja tijekom života iako je tada rizik manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je

potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

#### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika, zamjenska terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter (CVK), potrebno je razmotriti rizik od komplikacija povezanih s CVK-om uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Ovaj lijek sadrži do 58,7 mg natrija po bočici za 500 IU VWF i FVIII / bočici, te do 117,3 mg natrija po bočici za 1000 IU VWF i FVIII / bočici, što odgovara 2,94% odnosno 5,87% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu prijavljene interakcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII s drugim lijekovima.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja s VWF/faktorom VIII.

#### Von Willebrandova bolest (VWB)

Iskustva u liječenju trudnica ili dojilja nisu dostupna.

Wilate se smije primijeniti u trudnica ili dojilja s nedostatkom VWF samo ako je nedvojbeno indiciran, uzimajući u obzir da porod predstavlja povećani rizik od hemoragijskih događaja u ovih bolesnika.

#### Hemofilija A

Temeljeno na rijetkoj pojavi hemofilije A u žena, iskustvo u liječenju tijekom trudnoće i dojenja nije dostupno. Wilate se stoga tijekom trudnoće i dojenja smije primijeniti samo ako je nedvojbeno indiciran.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Wilate ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i bockanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, eritem, pruritus, osip, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, napetost u prsima,

dispneju, trnce, povraćanje, piskutavo disanje) primijećene su manje često i mogu se u nekim slučajevima razviti u tešku anafilaksiju (uključujući šok).

#### Von Willebrandova bolest (VWB)

Bolesnici s VWB, osobito tipa 3, vrlo rijetko mogu razviti neutralizirajuća protutijela na VWF. Ukoliko se inhibitori pojave, stanje će se očitovati kao nedovoljan klinički odgovor. Ova protutijela javljaju se istovremeno s anafilaktičkim reakcijama. Zbog toga je u bolesnika u kojih su se javile anafilaktičke reakcije potrebno odrediti postojanje inhibitora.

U svim navedenim slučajevima preporuča se obratiti se centru specijaliziranom za hemofiliju.

Postoji rizik nastanka trombotskih događaja, osobito u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika. Prema trenutnim preporukama, potrebno je uvesti profilaksu venske tromboembolije.

U bolesnika koji primaju lijekove s VWF koji sadrže FVIII, neprekidne prekomjerne razine FVIII:C u plazmi mogu povećati rizik trombotskih događaja.

#### Hemofilija A

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući sa Wilateom, vidjeti dio 5.1. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju. Za sigurnost u vezi prijenosa zaraznih uzročnika, vidjeti dio 4.4.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje pregled nuspojava opaženih u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet i iz drugih izvora nakon stavljanja lijeka u promet, nuspojave su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. SOC), razinama preporučenih pojmova (engl. *Preferred Term Level*, PT) i učestalosti.

Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet, učestalost nuspojave je kategorizirana kao nepoznata.

<i>MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)</i>	<i>Nuspojava</i>	<i>Učestalost</i>
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti Anafilaktički šok	manje često vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica Bol u prsnom košu	manje često nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII  Inhibicija Von Willebrandovog faktora	manje često (PTPs)* vrlo često (PUPs)*  vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Kašalj	nepoznato



Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	nepoznato

\* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

Opis odabranih nuspojava

Za opis odabranih nuspojava, vidjeti dio 4.4.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja ljudskim VWF ili faktorom VIII nisu prijavljeni.

Tromboembolijski događaji se mogu javiti u slučaju masivnog predoziranja.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktori zgrušavanja krvi

Von Willebrandov faktor i koagulacijski faktor VIII u kombinaciji

ATK oznaka: B02BD06

#### Von Willebrandova bolest (VWB)

VWF (iz koncentrata) normalni je sastojak ljudske plazme i ponaša se jednako kao i endogeni VWF.

Primjena VWF omogućuje korekciju poremećaja hemostaze izražene u bolesnika s nedostatkom VWF (VWB) na dvije razine:

- VWF ponovno uspostavlja adheziju trombocita na vaskularni subendotel na mjestu vaskularnog oštećenja (jer se veže i na vaskularni subendotel i na membranu trombocita), omogućujući primarnu hemostazu koja se očituje skraćanjem vremena krvarenja. Učinak nastaje trenutno i poznato je da velikim dijelom ovisi o razini polimerizacije proteina;
- VWF izaziva odgođenu korekciju pridruženog nedostatka faktora VIII. Primijenjen intravenski, VWF veže endogeni faktor VIII (koji se normalno stvara u bolesnika) te stabilizirajući taj faktor sprečava njegovu brzu razgradnju.

Zbog toga, primjena čistog VWF (lijek VWF s niskom razinom faktora VIII) vraća razinu FVIII:C na normalu, kao sekundarni učinak nakon prve infuzije. Primjena lijeka VWF koji sadrži faktor VIII vraća razinu FVIII:C na normalu odmah nakon prve infuzije.

Uz ulogu zaštitnog proteina za faktor VIII, VWF posreduje u adheziji trombocita na mjestima vaskularne ozljede i ima ulogu u agregaciji trombocita.



## Hemofilija A

Kompleks faktora VIII/von Willebrandovog faktora sastoji se od dvije molekule (faktor VIII i von Willebrandov faktor) različitih fizioloških funkcija. Nakon infuzije u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII se veže na von Willebrandov faktor u cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor aktiviranog faktora IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin tada pretvara fibrinogen u fibrin i nastaje ugrušak.

Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi uzrokovan smanjenim razinama FVIII:C i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, spontano ili nakon slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnim liječenjem se povisuje razina faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

Potrebno je napomenuti da godišnja stopa krvarenja (engl. *annualized bleeding rate*, ABR), nije usporediva između različitih koncentrata faktora niti između različitih kliničkih ispitivanja.

Povrh svoje uloge kao zaštitnog proteina faktora VIII, von Willebrandov faktor posreduje adheziju trombocita na mjesto vaskularne ozljede i ima ulogu u agregaciji trombocita.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Von Willebrandova bolest (VWB)

VWF (iz koncentrata) normalni je sastojak ljudske plazme i djeluje kao endogeni VWF.

Temeljem meta-analize triju farmakokinetičkih studija koje su uključivale 24 procjenjivana bolesnika sa svim tipovima VWB, opaženi su sljedeći rezultati.

Parametar	Svi tipovi VWB					VWB tip 1					VWB tip 2					VWB tip 3				
	N	Sred.	SD	Min.	Maks.	N	Sred.	SD	Min.	Maks.	N	Sred.	SD	Min.	Maks.	N	Sred.	SD	Min.	Maks.
Oporavak (%/IU/kg)	24	1,56	0,48	0,9	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	0,9	2,24
AUC(0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (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

AUC („area under curve“) = površina ispod krivulje

MRT („mean residence time“) = prosječno vrijeme zadržavanja

## Hemofilija A

Faktor VIII (iz koncentrata) normalni je sastojak ljudske plazme i djeluje kao endogeni faktor VIII. Nakon primjene lijeka, oko dvije trećine do tri četvrtine faktora VIII ostaju u cirkulaciji. Razina aktivnosti faktora VIII postignuta u plazmi treba biti između 80-120% od predviđene aktivnosti faktora VIII.

Aktivnost faktora VIII u plazmi se smanjuje dvofaznim eksponencijalnim raspadom. U početnoj fazi se javlja distribucija između intravaskularnog i drugih prostora (tjelesne tekućine), s poluvijekom eliminacije iz plazme od 3 do 6 sati. U sljedećoj sporijoj fazi, poluvijek varira od 8 do 18 sati, s prosjekom od 15 sati. Ovo odgovara stvarnom biološkom poluvijeku.

Sljedeći su rezultati primijećeni u jednom kliničkom ispitivanju na 12 bolesnika (kromogeni test, dvostruko mjerenje):

Parametar	Prva posjeta		Posjeta nakon 6 mjeseci	
	Prosjek	SD	Prosjek	SD
Oporavak (%IU/kg)	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC <sub>norm</sub> (% * sat/IU/kg)	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Poluvijek (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

AUC („area under curve“) = površina ispod krivulje

MRT („mean residence time“) = prosječno vrijeme zadržavanja

SD („standard deviation“) = standardna devijacija

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

VWF i FVIII u Wilateu normalni su sastojci ljudske plazme i djeluju kao endogeni VWF/FVIII.

Konvencionalno ispitivanje sigurnosti ovih tvari u laboratorijskih životinja ne bi dodalo korisne informacije već postojećem kliničkom iskustvu te stoga nije potrebno.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćni tvari

Prašak: natrijev klorid, glicin, saharoza, natrijev citrat, kalcijev klorid

Otapalo: voda za injekcije s 0,1 postotnim polisorbitom 80

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima ili primjenjivati istovremeno s drugim intravenskim lijekovima u istom setu za infuziju.

Koristiti samo priložene setove za injiciranje/infuziju jer se neuspjeh liječenja može javiti kao posljedica adsorpcije faktora VIII/von Willebrandovog faktora na unutarnje površine nekih pribora za injekciju/infuziju.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine kroz 4 sata pri sobnoj temperaturi (najviše 25°C). Ipak, kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija, rekonstituiranu otopinu potrebno je upotrijebiti odmah.

#### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice s praškom i otapalom čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Bočice držati u kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

Lijek se može 2 mjeseca čuvati u originalnom pakiranju pri sobnoj temperaturi (najviše +25°C). U tom slučaju rok valjanosti ističe 2 mjeseca nakon što je lijek po prvi puta izvađen iz hladnjaka. Bolesnik mora novi rok valjanosti zabilježiti na kutiji. Pripremljena otopina je za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu treba ukloniti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja:

Wilate 500, 500 IU VWF i 500 IU FVIII

1 pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom, staklo vrste I, zatvorenu čepom (bromobutil guma) i „flip-off“ zatvaračem

1 bočicu s otapalom (5 mL vode za injekcije s 0,1 postotnim polisorbatom 80), staklo vrste I, zatvorenu čepom (halobutil guma) i „flip-off“ zatvaračem

1 pakiranje s priborom za intravensku injekciju (1 set za prijenos, 1 set za infuziju, 1 štrcaljka za jednokratnu primjenu)

2 alkoholna tuffera

Wilate 1000, 1000 IU VWF i 1000 IU FVIII

1 pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom, staklo vrste I, zatvorenu čepom (bromobutil guma) i „flip-off“ zatvaračem

1 bočicu s otapalom (10 mL vode za injekcije s 0,1 postotnim polisorbatom 80), staklo vrste I, zatvorenu čepom (halobutil guma) i „flip-off“ zatvaračem

1 pakiranje s priborom za intravensku injekciju (1 set za prijenos, 1 set za infuziju, 1 štrcaljka za jednokratnu primjenu)

2 alkoholna tuffera

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

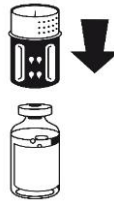
- Molimo pročitajte sve upute i pažljivo ih se pridržavajte!
- Nemojte koristiti Wilate nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Tijekom dolje opisane procedure mora se održavati sterilnost!
- Prije primjene potrebno je vizualnim pregledom rekonstituiranog lijeka utvrditi postoje li vidljive čestice ili promjena boje otopine.
- Otopina mora biti prozirna ili lagano opalescentna. Ne primjenjujte otopine koje su zamućene ili imaju talog.
- Pripremljenu otopinu koristite odmah, kako bi spriječili zagađenje mikroorganizmima.
- Koristite samo set za infuziju koji dolazi s lijekom. Uporaba druge opreme za injekciju/infuziju može uzrokovati dodatne rizike i neuspjeh liječenja.

#### Upute za pripremanje otopine:

1. Ne koristite prašak izravno iz hladnjaka. Otapalo i prašak u zatvorenim bočicama trebaju postići sobnu temperaturu.
2. Skinite zatvarače s bočica s praškom i otapalom i očistite gumene čepove s priloženim alkoholnim tupferom.
3. Set za prijenos prikazan je na slici 1. Stavite bočicu s otapalom na ravnu površinu i držite ju čvrsto. Uzmite set za prijenos i okrenite ga naopako. Stavite plavi dio seta za prijenos na vrh bočice s otapalom i čvrsto pritisnite prema dolje dok ne pucne (Slika 2 i 3). Spojite ga bez zakretanja.



Slika 1



Otapalo

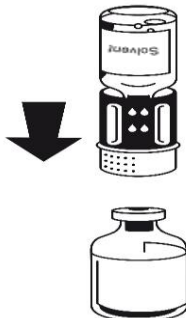
Slika  
2



Otapalo

Slika  
3

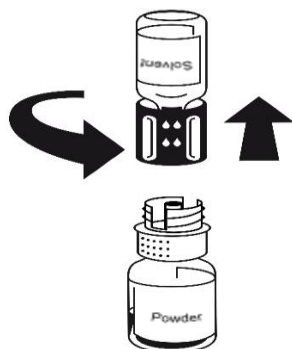
4. Bočicu s praškom stavite na ravnu površinu i držite je čvrsto. Uzmite bočicu s otapalom na koju je pričvršćen set za prijenos i okrenite je naopako. Stavite bijeli dio na vrh bočice s praškom i čvrsto pritisnite prema dolje dok ne pucne (slika 4). Spojite ga bez zakretanja. Otapalo automatski istječe u bočicu s praškom.



Slika 4

5. S obje bočice još uvijek pričvršćene, lagano okrećite bočicu s praškom dok se lijek ne otopi. Otapanje je gotovo za manje od 10 minuta na sobnoj temperaturi. Za vrijeme pripreme se može pojaviti lagano pjenjenje. Odvijte set za prijenos u dva dijela (slika 5). Pjena će nestati.

Uklonite praznu bočicu s otapalom zajedno s plavim dijelom seta za prijenos.



Slika 5

### **Upute za injekciju:**

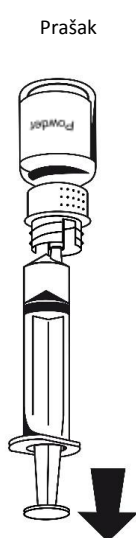
Kao mjeru opreza, mora se izmjeriti puls prije i za vrijeme injekcije. U slučaju značajnog ubrzanja pulsa, smanjite brzinu injekcije ili nakratko prekinite primjenu.

1. Pričvrstite štrcaljku na bijeli dio seta za prijenos. Okrenite naopako bočicu i uvucite otopinu u štrcaljku (slika 6).

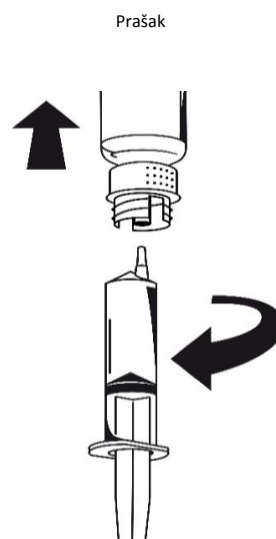
Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna.

Nakon što je otopina uvučena, čvrsto držite klip štrcaljke (okrenut prema dolje) i odvojite štrcaljku od seta za prijenos (slika 7).

Uklonite praznu bočicu zajedno s bijelim dijelom seta za prijenos.



Slika  
6



Slika 7

2. Očistite mjesto odabrano za injekciju jednim od priloženih tupfera natopljenih alkoholom.
3. Pričvrstite priloženi set za infuziju na štrcaljku.

4. Uvedite iglu za injekciju u odabranu venu. Ako ste zbog bolje vidljivosti vene koristili traku za podvezivanje, trebate je otpustiti prije početka injiciranja lijeka.  
Krv ne smije ući u štrcaljku zbog rizika od nastanka fibrinskog ugruška.
5. Otopinu injicirajte u venu polako, brzinom ne većom od 2 – 3 ml u minuti.

Ako koristite više od jedne bočice praška Wilate za jednu primjenu, možete ponovno koristiti istu iglu za injekciju i štrcaljku. Set za prijenos namijenjen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JANA PHARM d.o.o.  
Lopašićeva 6  
10000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Wilate 500, 500 IU VWF / 500 IU FVIII, prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-138328484  
Wilate 1000, 1000 IU VWF / 1000 IU FVIII, prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-758724968

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

27. listopad 2017./ 02. rujna 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. studenoga 2022.