

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wilate 500, 500 j.m. VWF / 500 j.m. FVIII, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Wilate 1000, 1000 j.m. VWF / 1000 j.m. FVIII, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt Wilate występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m./1000 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF) i ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia (FVIII).

Produkt zawiera około 100 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda po rekonstytucji w 5 ml/10 ml wody do wstrzykiwań z 0,1% Polisorbatem 80.

Aktywność swoista Wilate wynosi ≥ 67 j.m. VWF:RCo/mg białka.

Aktywność czynnika von Willebranda (j.m.) została określona zgodnie z aktywnością kofaktora rystocetyny (VWF:RCo), zgodnie z międzynarodowym standardem dla koncentratów czynnika von Willebranda (WHO).

Produkt zawiera około 100 j.m./ml ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia po rekonstytucji w 5 ml/10 ml wody do wstrzykiwań z 0,1% Polysorbatem 80.

Aktywność (j.m.) została określona przy pomocy metody chromogennej zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista Wilate wynosi ≥ 67 j.m. FVIII:C/mg białka.

Wyprodukowano z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Wilate 500: 11,7 mg sodu na ml roztworu do rekonstytucji (58,7 mg sodu na fiolkę).

Wilate 1000: 11,7 mg sodu na ml roztworu do rekonstytucji (117,3 mg sodu na fiolkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek: biały lub jasnożółty proszek lub zbrylona masa.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba von Willebranda (VWD)

Zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień podczas zabiegów operacyjnych w chorobie von Willebranda, gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) w monoterapii jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Hemofilia A

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób układu krzepnięcia. Produkt jest przeznaczony do podawania jednorazowego i cała zawartość fiolki powinna być podana. W przypadku pozostałości niewykorzystanego produktu, należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Choroba von Willebranda (VWD)

Stosunek pomiędzy VWF:RCo i FVIII:C wynosi 1:1. Ogólnie 1 j.m. VWF:RCo i FVIII:C na kilogram masy ciała powoduje wzrost aktywności w osoczu o 1,5 do 2% normalnej aktywności białka.

Powinno się dążyć do osiągnięcia poziomów VWF:RCo >0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C >0,4 j.m./ml (40%).

Zwykle około 20 do 50 j.m. Wilate na kilogram masy ciała potrzeba do uzyskania oczekiwanej hemostazy.

Dawka początkowa wynosi zwykle 50 do 80 j.m. Wilate na kilogram masy ciała, głównie u pacjentów z chorobą von Willebranda typu 3, gdzie wymagane są wyższe dawki do podtrzymania odpowiednich poziomów w osoczu w porównaniu z innymi typami choroby von Willebranda.

W celu zapobiegania krwawieniom podczas operacji, Wilate należy podać 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego. Powinno się dążyć do osiągnięcia poziomów VWF:RCo ≥ 60 j.m./dl ($\geq 60\%$) i FVIII:C ≥ 40 j.m./dl ($\geq 40\%$).

Odpowiednia dawka powinna być powtórnie podana co 12 do 24 godzin leczenia. Dawkowanie i długość leczenia zależą od stanu klinicznego pacjenta, miejsca i nasilenia krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

U pacjentów otrzymujących produkty czynnika von Willebranda zawierające czynnik VIII, należy monitorować poziomy czynnika VIII:C w osoczu w kierunku nadmiernie wysokiego poziomu czynnika VIII:C, co może zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. W przypadku nadmiernie wysokich poziomów czynnika VIII:C w osoczu należy rozważyć zmniejszenie dawki i/lub wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami lub podanie produktu czynnika von Willebranda zawierającego mniejszą dawkę czynnika VIII.

Leczenie profilaktyczne:

W długoterminowym leczeniu profilaktycznym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda dawki 20 do 40 j.m./ kg masy ciała powinny być podawane 2 lub 3 razy

w tygodniu. W niektórych przypadkach, jak u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego, mogą być wskazane wyższe dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Wilate można stosować u dzieci i młodzieży w każdym wieku. Dawkowanie opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych i należy je dostosować do stanu klinicznego pacjenta oraz jego poziomów VWF:RCo i FVIII:C w osoczu. U młodszych pacjentów mogą być konieczne krótsze odstępy między dawkami lub większe dawki ze względu na mniejszy odzysk i krótszy okres półtrwania w porównaniu z dorosłymi (patrz punkt 5.2). W leczeniu krwotoków u dzieci w wieku <6 lat zaleca się dawki początkowe od 50 do 80 j.m. na kilogram masy ciała i dawki podtrzymujące od 30 do 50 j.m. na kilogram masy ciała. W przypadku rozpoczynania długotrwałej profilaktyki krwawień u dzieci w wieku <6 lat należy rozważyć dawki od 30 do 50 j.m. na kilogram masy ciała, podawane 2 lub 3 razy w tygodniu.

Hemofilia A

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia zalecane jest oznaczanie właściwego poziomu czynnika VIII w celu ustalenia dawki i częstości podawania powtarzanych infuzji. Odpowiedź na leczenie z użyciem czynnika VIII może różnić się u poszczególnych pacjentów, co wyrażać się może różnymi okresami półtrwania i różnym poziomem odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać modyfikacji w przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych, niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii zastępczej poprzez kontrolowanie wskaźników krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu).

Dawkowanie

Dawka oraz długość leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Liczba jednostek podawanego czynnika VIII jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnych z obowiązującym standardem dla koncentratów czynnika VIII zatwierdzonym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona albo procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego) lub, optymalnie, w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnie z międzynarodowym standardem dla czynnika VIII w osoczu.

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna ilości czynnika VIII w 1 ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII jest oparte na badaniach empirycznych dowodzących, iż 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kilogram masy ciała podwyższa aktywność osoczowego czynnika VIII o 1,5% do 2% normalnej aktywności. Wymagana dawka jest obliczana na podstawie następującego wzoru:

Wymagana ilość jednostek = masa ciała (kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika VIII (%) (j.m./dl) x 0.5 j.m./kg

Dawka oraz częstość podawania produktu powinny być zawsze indywidualnie dostosowane do skuteczności klinicznej u każdego pacjenta. W następujących przypadkach krwotoków, aktywność czynnika VIII nie powinna spadać poniżej podanego poziomu aktywności osoczowej (w % wartości prawidłowych lub j.m./dl) w danym okresie.

Poniższa tabela może służyć jako wytyczne dotyczące dawkowania w przypadku epizodów krwawienia i zabiegów chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj procedury chirurgicznej	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość podawania (godziny)/Długość trwania terapii (dni)
Krwawienie		
Wczesne krwawienie do stawów, krwawienie do mięśni lub jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień aż do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, krwawienie do mięśni lub krwiak	30 – 60	Powtarzać infuzję co 12 do 24 godzin przez 3 do 4 dni lub więcej aż do momentu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrej niepełnosprawności.
Krwawienia zagrażające życiu	60 – 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin aż do momentu ustąpienia zagrożenia.
Operacje		
<i>Mniejsze operacje</i> włączając ekstrakcję zęba	30 – 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia.
<i>Większe operacje</i>	80 – 100 (przed- i pooperacyjne)	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin aż do momentu odpowiedniego zagojenia rany, potem kontynuować terapię przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (j.m./dl).

Leczenie profilaktyczne:

W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zwykle stosowane dawki to 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kilogram masy ciała w odstępach 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne może być podawanie leku w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.

Infuzja ciągła:

Przed zabiegiem operacyjnym należy przeprowadzić analizę farmakokinetyczną w celu oceny klirensu. Początkowa dawka infuzyjna może być obliczona na podstawie następującego wzoru:

Dawka infuzyjna (j.m./kg/h) = klirens (ml/kg/h) x wymagany stabilny poziom (j.m./ml)

Po wstępnej infuzji ciągłej przez 24 godziny, klirens powinien być obliczony ponownie każdego dnia używając równania stacjonarnego wykorzystującego oznaczony poziom i znaną dawkę infuzyjną.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych do zalecenia stosowania produktu Wilate w hemofilii A u dzieci w wieku poniżej 6 roku życia.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Szybkość wstrzykiwania lub infuzji nie powinna przekraczać 2–3 ml na minutę. W przypadku dzieci o masie ciała od 6 kg do poniżej 10 kg szybkość infuzji nie powinna przekraczać 2 ml na minutę. **W przypadku dzieci o masie ciała poniżej 6 kg szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1 ml na minutę.**

Instrukcja rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość identyfikacji

Należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podanego produktu, aby poprawić możliwość identyfikacji biologicznych produktów leczniczych.

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych typu nadwrażliwości przy stosowaniu produktu Wilate. Produkt ten zawiera śladowe ilości ludzkich białek innych niż czynnik VIII. W razie wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić danemu pacjentowi natychmiastowe przerwanie stosowania tego produktu i skontaktowanie się z lekarzem.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie medyczne stosowane w przypadku wstrząsu.

Czynniki zakaźne

Standardowe działania mające na celu zabezpieczenie przed zakażeniami, wynikające ze stosowania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza polegają na selekcji dawców, badaniu poszczególnych donacji i puli osocza pod względem specyficznych markerów zakażeń oraz skutecznych etapach procesu wytwarzania mających na celu inaktywację/usunięcie wirusów. Pomimo to, nie można w pełni wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to także do nieznanych lub nowo pojawiających się wirusów i innych patogenów.

Zastosowane metody są uważane za skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych takich jak: ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz do bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A. Zastosowane metody mogą mieć ograniczoną skuteczność w stosunku do wirusów bezotoczkowych takich jak parwowirus B19.

Zakażenie parwowirusem B19 może powodować poważne powikłania u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz u pacjentów z niedoborami odporności lub w stanach zwiększonego wytwarzania krwinek czerwonych (np. niedokrwistość hemolityczna).

W przypadku pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie produkty zawierające VWF/czynnik VIII pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwno WZW typu A i B).

Stanowczo zaleca się, aby przy każdorazowym podawaniu pacjentowi Wilate odnotować nazwę i numer serii produktu w celu zachowania łączności pomiędzy danym pacjentem a serią produktu.

Choroba von Willebranda (VWD)

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Podczas leczenia produktami czynnika von Willebranda zawierającymi czynnik VIII, lekarz prowadzący leczenie powinien mieć na uwadze, że stałe leczenie tymi produktami może prowadzić do nadmiernie podwyższonych poziomów czynnika VIII w osoczu. Dlatego u pacjentów otrzymujących produkty czynnika von Willebranda zawierające czynnik VIII, należy monitorować poziomy czynnika VIII w osoczu w celu uniknięcia ich nadmiernie wysokich poziomów w osoczu, zwiększających ryzyko powikłań zakrzepowych.

Istnieje ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w przypadku stosowania produktów czynnika von Willebranda zawierających czynnik VIII, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. Dlatego pacjenci ze zwiększonym ryzykiem powinni być monitorowani pod względem wczesnych objawów zakrzepicy. Leczenie profilaktyczne powikłań żylnych zatorowo-zakrzepowych powinno być zastosowane zgodnie z istniejącymi zaleceniami.

Inhibitory

U pacjentów z chorobą von Willebranda, głównie typu 3, może dochodzić do powstawania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika von Willebranda. Jeżeli oczekiwany

poziom aktywności osoczowej czynnika von Willebranda nie zostaje osiągnięty lub jeśli nie można opanować krwawienia przy zastosowaniu odpowiedniej dawki, należy przeprowadzić diagnostykę w celu sprawdzenia ewentualnej obecności inhibitora czynnika von Willebranda. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie czynnikiem von Willebranda może nie być skuteczne i należy rozważyć inny sposób leczenia. Postępowanie lecznicze u takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób układu krzepnięcia.

Hemofilia A

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji. Ryzyko takie utrzymuje się jednak przez całe życie, chociaż zdarza się to niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii.

Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, leczenie zastępcze z zastosowaniem FVIII może zwiększyć ryzyko takich zdarzeń.

Powikłania związane z cewnikiem

Jeśli konieczne jest zastosowanie centralnego dostępu żylnego, należy wziąć pod uwagę powikłania związane z takim dostępem, w tym miejscowe zakażenie, bakteriemie i zakrzepicę w miejscu wprowadzenia cewnika.

Produkt leczniczy zawiera do 58,7 mg sodu na fiolkę 500 j.m. czynnika von Willebranda i czynnika VIII i do 117,3 mg sodu na fiolkę 1000 j.m. czynnika von Willebranda i czynnika VIII, co odpowiada, odpowiednio, 2,94% i 5,87% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zgłoszono żadnych interakcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań nad wpływem czynnika von Willebranda i czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt.

Choroba von Willebranda (VWD)

Nie ma doświadczenia w stosowaniu podczas ciąży i karmienia piersią.

Wilate powinno być zastosowane podczas ciąży lub karmienia piersią u kobiet z niedoborem czynnika von Willebranda, jeśli jest to ściśle wskazane, biorąc pod uwagę fakt, że poród stwarza zwiększone ryzyko krwawienia u tych pacjentek.

Hemofilia A

Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie ma doświadczenia w stosowaniu czynnika VIII podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego Wilate podczas ciąży i karmienia piersią powinno być zastosowane, jeżeli jest to ściśle wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wilate nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, rumień, świąd, wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko i mogą w pewnych przypadkach prowadzić do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (włączając wstrząs).

Choroba von Willebranda (VWD)

U pacjentów z chorobą von Willebranda, głównie typu 3, może dochodzić do rozwoju przeciwciał neutralizujących czynnik von Willebranda. W przypadku wystąpienia takich inhibitorów obserwuje się niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie. Te przeciwciała występują w ścisłym powiązaniu z reakcjami anafilaktycznymi. Dlatego

pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, powinni być badani na obecność inhibitora.

Zaleca się we wszystkich takich przypadkach skontaktowanie się ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje ryzyko pojawienia się powikłań zakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. Leczenie profilaktyczne żylnych powikłań zatorowo-zakrzepowych powinno być zastosowane zgodnie z istniejącymi zaleceniami.

U pacjentów otrzymujących produkty czynnika von Willebranda zawierające czynnik VIII, utrzymujące się nadmiernie podwyższone poziomy czynnika VIII w osoczu mogą zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowych.

Hemofilia A

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Wilate (patrz punkt 5.1). Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Informacje związane z ochroną przeciwko czynnikom wirusowym, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiony jest przegląd działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, postmarketingowych badaniach bezpieczeństwa oraz zgłoszonych z innych źródeł postmarketingowych, uporządkowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, preferowanej terminologii (PT) oraz częstości występowania.

Częstość występowania oceniono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach postmarketingowych określona jest jako nieznana.

Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Często
	Ból w klatce piersiowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)* Bardzo często (PUN)*
	Inhibicja czynnika von Willebranda	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Kaszel	Nieznana

piersiowej i śródpiersia		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy,	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból pleców	Nieznana

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych objawów przedawkowania ludzkiego czynnika von Willebranda lub czynnika VIII. Powikłania zatorowo-zakrzepowe mogą pojawić się w przypadku znacznego przedawkowania.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynniki krzepnięcia krwi, czynnik von Willebranda i czynnik VIII krzepnięcia w połączeniu

Kod ATC: B02BD06

Choroba von Willebranda (VWD)

Czynnik von Willebranda (z koncentratu) jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się jak endogenne czynniki von Willebranda.

Podanie czynnika von Willebranda pozwala na korekcję zaburzeń hemostazy występujących u pacjentów z niedoborem czynnika von Willebranda (choroba von Willebranda) na dwóch poziomach:

- czynnik von Willebranda restabilizuje adhezję płytek krwi do endotelium naczyń w miejscu uszkodzenia naczynia (przyłącza się zarówno do endotelium jak i błony płytek krwi) powodując uzyskanie pierwotnej hemostazy, co przejawia się skróceniem czasu krwawienia. Efekt działania pojawia się natychmiast i jest zależny w dużym stopniu od poziomu polimeryzacji białka.
- czynnik von Willebranda powoduje opóźniony wzrost współistniejącego niedoboru czynnika VIII. Podany dożylnie czynnik von Willebranda wiąże się z endogennym czynnikiem VIII (który jest syntetyzowany u pacjenta), stabilizując ten czynnik zapobiega jego gwałtownemu rozpadowi. Z tego powodu, podawanie czystego czynnika von Willebranda (produkt czynnika von Willebranda z niską zawartością czynnika VIII) przywraca prawidłowy poziom czynnika VIII jako efekt wtórny po pierwszej infuzji.

W dodatku do jego ochronnej roli wobec czynnika VIII, czynnik von Willebranda powoduje adhezję płytek krwi do miejsca uszkodzenia naczynia i odgrywa rolę w agregacji płytek krwi.

Hemofilia A

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda), które spełniają różne funkcje fizjologiczne. Po podaniu dożylnym u pacjentów z hemofilią, czynnik VIII łączy się z czynnikiem von Willebranda w krwioobieg pacjenta. Aktywny czynnik VIII działa jako kofaktor aktywnego czynnika IX przyspieszając przemianę czynnika X w aktywny czynnik X. Aktywny czynnik X przemienia protrombinę w trombinę. Następnie trombina przemienia fibrynogen we włóknik, który umożliwia powstanie skrzepu.

Hemofilia A jest dziedziczną, sprzężoną z płcią chorobą krwi, spowodowaną zmniejszonym poziomem czynnika VIII, co powoduje obfite krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, albo samoistnie albo jako rezultat przypadkowego lub chirurgicznego urazu. W leczeniu substytucyjnym zwiększa się poziom czynnika VIII w osoczu, w związku z czym następuje tymczasowa korekta niedoboru czynnika i zmniejszenie tendencji do krwawień.

Należy pamiętać, że roczny wskaźnik krwawień (ABR) nie jest porównywalny dla różnych koncentratów czynnika krzepnięcia ani pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi

Czynnik von Willebranda, oprócz roli białka chroniącego czynnik VIII, pośredniczy w adhezji płytek w miejscach uszkodzenia naczyń i odgrywa pewną rolę w agregacji płytek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Choroba Von Willebranda (VWD)

Czynnik von Willebranda (z koncentratu) jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się jak endogenne czynnik von Willebranda.

W oparciu o metaanalizę trzech badań farmakokinetycznych z udziałem 24 możliwych do oceny pacjentów (20 dorosłych, 2 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i 2 dzieci w wieku od 6 do <12 lat) ze wszystkimi rodzajami choroby von Willebranda zaobserwowano następujące wyniki.

	Wszystkie rodzaje choroby von Willebranda					Choroba von Willebranda typu 1					Choroba von Willebranda typu 2					Choroba von Willebranda typu 3				
Parametr	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	N	Średnia	SD	Min.	Maks.
Odzysk (%/j.m./kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC (0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Klirens (ml/h/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

gdzie: AUC = obszar pod krzywą; MRT = średni czas obecności

Na podstawie ocen farmakokinetycznych u 10 dzieci w wieku poniżej 6 lat zaobserwowano następujące wyniki dla VWF:RCo.

	Wszystkie rodzaje choroby von Willebranda					Choroba von Willebranda typu 2					Choroba von Willebranda typu 3				
Parametr	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	N	Średnia	SD	Min.	Maks.
Odzysk (%/j.m./kg)	10	1,3	1,2	0,8	1,6	4	1,2	1,3	1	1,4	6	1,4	1,1	1,1	1,6
AUC (0-inf) (h*%)	10	1001	1,6	531	2259	4	1056	2,1	531	2259	6	966	1,2	729	1166
T ½ (h)	10	9,6	1,8	4,5	36,8	4	13	2,3	6,2	36,8	6	7,8	1,5	4,5	12,1
MRT (h)	10	13,7	1,7	7,3	38,9	4	16,3	2	8,9	38,9	6	12,2	1,4	7,3	19,3
Klirens (ml/h/kg)	10	0,1	1,5	0	0,2	4	0	2,1	0	0,2	6	0,1	1,2	0,1	0,1

gdzie: AUC = obszar pod krzywą; MRT = średni czas obecności

Hemofilia A

Czynnik VIII (z koncentratu) jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się jak endogenne czynnik VIII. Po wstrzyknięciu produktu, około 2/3 do 3/4 czynnika VIII pozostaje w krążeniu. Poziom aktywności czynnika VIII osiągnięty w osoczu powinien wynosić od 80% do 120% przewidywanej aktywności czynnika VIII.

Aktywność osoczowa czynnika VIII zmniejsza się w rozkładzie wykładniczym dwufazowym. W początkowej fazie, dystrybucja między wewnątrznaczyniowymi i innymi kompartmentami (płyny ciała) występuje z okresem półtrwania eliminacji z osocza od 3 do 6 godzin. W następnej, wolniejszej fazie, która prawdopodobnie odzwierciedla zużycie czynnika VIII okres półtrwania wynosi od 8 do 18 godzin, średnio 15 godzin. Odpowiada to biologicznemu okresowi półtrwania.

W jednym badaniu klinicznym obejmującym 12 pacjentów uzyskano następujące wyniki (metoda chromogenna, podwójne pomiary):

Parametr	Wizyta początkowa		Wizyta po 6 miesiącach	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Odzysk %/j.m./kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * h/j.m./kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Okres półtrwania (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (h)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Klirens ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

gdzie: AUC = obszar pod krzywą; MRT = średni czas obecności; SD = odchylenie standardowe

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Składniki Wilate: czynnik von Willebranda i czynnik VIII są fizjologicznymi składnikami ludzkiego osocza i zachowują się jak endogenne czynniki von Willebranda/czynnik VIII.

Konwencjonalne badania bezpieczeństwa stosowania tych składników na zwierzętach laboratoryjnych nie dostarczają dodatkowych informacji do obecnego doświadczenia klinicznego i z tego powodu nie są wymagane.

6 Dane farmaceutyczne

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek: Sodu chlorek, Glicyna, Sacharoza, Sodu cytrynian i Wapnia chlorek
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań z 0,1% Polisorbate 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie z innymi preparatami dożylnymi używając tego samego zestawu infuzyjnego, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Należy podawać tylko przy pomocy dostarczonych zestawów do wstrzykiwań i infuzji, ponieważ w innym przypadku leczenie może być nieskuteczne z powodu adsorpcji ludzkiego czynnika VIII i czynnika von Willebranda do wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych/do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano stabilność sporządzonego roztworu przez 4 godziny w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Jednakże w celu uniknięcia zanieczyszczenia mikrobiologicznego, sporządzony roztwór powinien być zużyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać proszek i rozpuszczalnik w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres 2 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem drugiego miesiąca po tym jak produkt został wyjęty z lodówki za pierwszym razem. Nowy termin ważności powinien zostać zapisany przez pacjenta na opakowaniu zewnętrznym. Sporządzony roztwór nadaje się wyłącznie do jednorazowego użycia. Każda ilość nieużytego roztworu powinna być wyrzucona.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowań:

Wilate 500, 500 j.m. VWF / 500 j.m. FVIII

1 opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem ze szkła typu I, zamkniętą korkiem (z gumy bromobutyłowej) z wieczkiem typu flip off

1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (5 ml wody do wstrzykiwań z 0,1% Polisorbatem 80) ze szkła typu I, zamkniętą korkiem (z gumy halobutyłowej) z wieczkiem typu flip off

1 opakowanie ze sprzętem do wstrzyknięcia dożylnego (1 zestaw do transferu, 1 zestaw do infuzji, 1 strzykawka jednorazowego użytku)

2 waciki nasączone alkoholem

Wilate 1000, 1000 j.m. VWF / 1000 j.m. FVIII

1 opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem ze szkła typu I, zamkniętą korkiem (z gumy bromobutyłowej) z wieczkiem typu flip off

1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (10 ml wody do wstrzykiwań z 0,1% Polisorbatem 80) ze szkła typu I, zamkniętą korkiem (z gumy halobutyłowej) z wieczkiem typu flip off

1 opakowanie ze sprzętem do wstrzyknięcia dożylnego (1 zestaw do transferu, 1 zestaw do infuzji, 1 strzykawka jednorazowego użytku)

2 waciki nasączone alkoholem

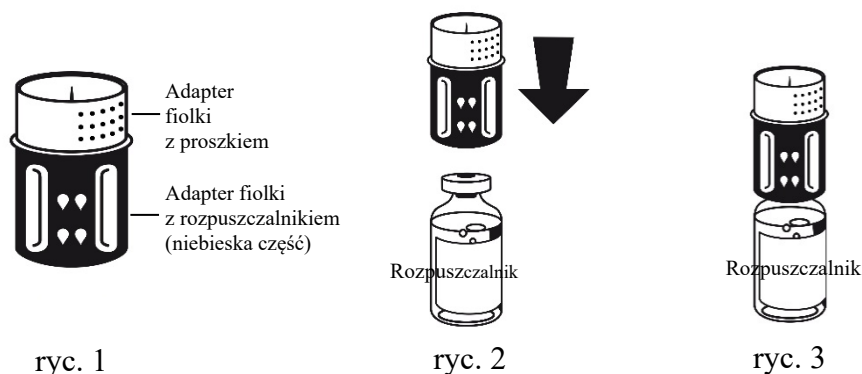
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

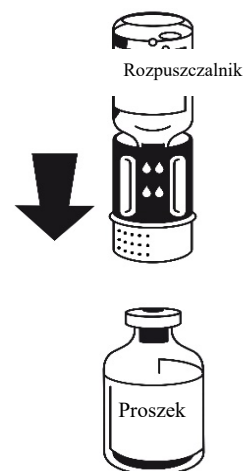
- Należy przeczytać wszystkie instrukcje i dokładnie ich przestrzegać!
- Nie stosować produktu Wilate po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.
- Podczas opisanej poniżej procedury należy zachować warunki jałowe!
- Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany roztwór produktu nie zawiera cząsteczek stałych ani przebarwień.
- Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają cząstki stałe.
- Przygotowany roztwór zużyć niezwłocznie w celu zapobiegnięcia skażeniu mikrobiologicznemu.
- Używać wyłącznie dostarczonego zestawu do infuzji. Stosowanie innego sprzętu do wstrzykiwań/infuzji może powodować dodatkowe zagrożenia i niepowodzenie leczenia.

Instrukcja przygotowania roztworu:

1. Nie używać produktu bezpośrednio z lodówki. Pozostawić rozpuszczalnik i proszek w zamkniętych fiolkach aż do uzyskania temperatury pokojowej.
2. Usunąć wieczka z obu fiolek i wyczyścić gumowe korki jednym z dołączonych wacików nasączonych alkoholem.
3. Zestaw do transferu jest przedstawiony na ryc. 1. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni i mocno przytrzymać. Wziąć zestaw do transferu i obrócić do góry dnem. Umieścić niebieską część zestawu do transferu na górze fiolki z rozpuszczalnikiem i mocno wcisnąć aż do zatrzaśnięcia (ryc. 2 + 3). Nie obracać podczas podłączania.

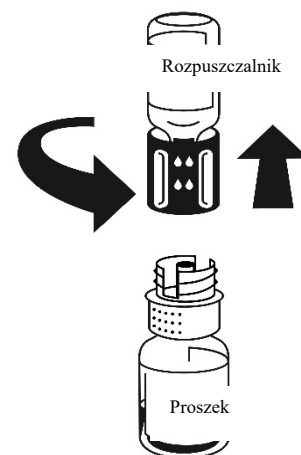


4. Umieścić fiolkę z proszkiem na płaskiej powierzchni i mocno przytrzymać. Wziąć fiolkę z rozpuszczalnikiem z podłączonym zestawem do transferu i obrócić ją do góry dnem. Umieścić białą część zestawu na górze fiolki z proszkiem i mocno wcisnąć aż do zatrzaśnięcia (ryc. 4). Nie obracać podczas podłączania. Rozpuszczalnik przepływa automatycznie do fiolki z proszkiem.



ryc. 4

5. Z nadal podłączonymi obiema fiolkami delikatnie obracać fiolką z proszkiem aż produkt będzie rozpuszczony. Rozpuszczanie jest zakończone w mniej niż 10 minut w temperaturze pokojowej. Podczas przygotowania może powstać nieznaczna piana. Rozkręcić zestaw do transferu na dwie części (ryc. 5). Piana zniknie.



ryc. 5

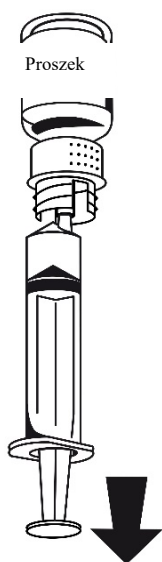
Wyrzucić pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem razem z niebieską częścią zestawu do transferu.

Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia:

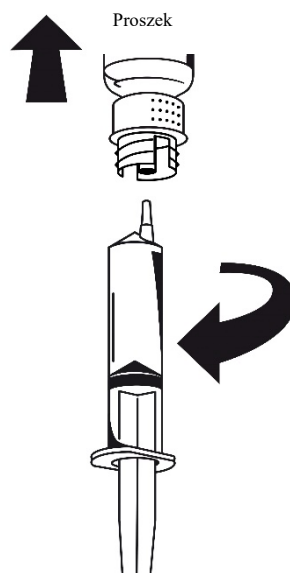
Jako środek ostrożności należy przed wstrzyknięciem i w czasie wstrzyknięcia zbadać tętno. W przypadku znacznego zwiększenia częstości tętna należy zmniejszyć szybkość wstrzykiwania lub przerwać podawanie leku na krótki czas.

1. Podłączyć strzykawkę do białej części zestawu do transferu. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do strzykawki (ryc. 6).
Roztwór w strzykawce powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący.
Po przeniesieniu roztworu mocno przytrzymać tłok strzykawki (trzymając w dół) i wyjąć strzykawkę z zestawu do transferu (ryc. 7).

Wyrzucić pustą fiolkę razem z białą częścią zestawu do transferu.



ryc. 6



ryc. 7

2. Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia jednym z dołączonych wacików nasączonych alkoholem.
3. Podłączyć dostarczony zestaw do infuzji do strzykawki.
4. Wprowadzić igłę do wybranej żyły. W przypadku użycia opaski uciskowej w celu uwidocznienia żyły należy rozluźnić opaskę przed rozpoczęciem wstrzykiwania produktu Wilate.
Krew nie może przedostać się do strzykawki z powodu ryzyka wytworzenia się skrzepów fibryny.
5. Roztwór wstrzykiwać powoli do żyły, nie szybciej niż 2-3 ml na minutę u pacjentów o masie ciała 10 kg lub więcej. W przypadku pacjentów o masie ciała od 6 kg do poniżej 10 kg szybkość infuzji nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.
W przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 6 kg szybkość infuzji nie powinna przekraczać 1 ml na minutę.

W przypadku używania więcej niż jednej fiołki proszku Wilate do jednego cyklu leczenia możliwe jest ponowne zastosowanie tej samej igły i strzykawki. Zestaw do transferu jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu czy zużytych materiałów należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgia

8 NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wilate 500: 19708
Wilate 1000: 19709

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.02.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2017

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2026