

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВИЛАТ 1000, 1000 IU фактор фон Вилебранд/1000 IU фактор VIII, прах и разтворител за инжекционен разтвор.
 WILATE 1000, 1000 IU VWF/1000 IU F VIII powder and solvent for solution for injection.

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110734
Разрешение №	04-02-2025
BG/MA/MP -	-67219
Срок на валидност	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВИЛАТ представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор. Всеки флакон съдържа 1000 IU човешки фактор на фон Вилебранд и човешки коагулационен фактор VIII.

Продуктът съдържа приблизително 100 IU/ml фон Вилебранд фактор, когато е разтворен с 10 ml Вода за инжекции с 0,1 % Полисорбат 80.

Специфичната активност на ВИЛАТ е ≥ 67 IU VWF:RCo/mg протеин.

Определянето на активността на фактора на фон Вилебранд се основава на определянето на активността на Ristocetin Cofactor (VWF:RCo) чрез използването на настоящия "International standard for von Willebrand Factor Concentrate" на C30.

Продуктът съдържа приблизително 100 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII, когато е разтворен с 10 ml Вода за инжекции с 0,1 % полисорбат 80.

Активността (IU) е определена като е използван European Pharmacopoeia хромогенен анализ. Специфичната активност на ВИЛАТ е ≥ 67 IU фактор VIII:C/mg протеин.

Произведен от човешка плазма от донори.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

ВИЛАТ 1000: 11,7 mg натрий на ml реконституиран разтвор (117,3 mg натрий на флакон)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Лиофилизиран прах за инжекционен разтвор: бял или бледо жълт прах или трошлива формация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Болест на Фон Вилебранд

Профилактика и лечение на кръвоизливи и кръвоизливи при хирургични манипулации при пациенти, страдащи от болестта на фон Вилебранд, когато лечението с дезмопресин (DDAVP) е неефекасно или противопоказно.



Хемофилия А

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти, страдащи от хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдение от лекар с опит в лечението на коагулационни нарушения. Продуктът е за еднократна употреба и цялото съдържание на флакона трябва да бъде приложено. В случай, че остане неизползвано количество, то трябва да се унищожи съгласно регионалните изисквания.

Болест на Фон Вилебранд

Съотношението между VWF:RCo и FVIII:C е 1:1. Най-общо казано, 1 IU/kg телесно тегло VWF:RCo и FVIII:C повишава плазменото ниво с 1,5-2% от нормалната активност на съответния протеин. Обикновено около 20 до 50 IU ВИЛАТ/kg телесно тегло са необходими за осигуряване на адекватна хемостаза. Това ще повиши VWF:RCo и FVIII:C с приблизително 30 до 100%.

Може да се наложи начална доза от 50 до 80 IU ВИЛАТ/kg телесно тегло главно при пациенти с болестта на фон Вилебранд тип 3, при които поддържането на адекватни плазмени нива може да изисква по-високи дози, отколкото при другите типове на болестта на фон Вилебранд.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за препоръчване на употреба на ВИЛАТ при деца на възраст под 6 години.

Профилактика на кръвоизливи в случай на хирургични манипулации или тежки травми:

За профилактика на кръвоизливи при хирургични манипулации инжектирането на ВИЛАТ трябва да се приложи 1-2 часа преди започване на процедурата. Трябва да се съблюдават нива на VWF:RCo от ≥ 60 IU/dl ($\geq 60\%$) и на FVIII:C ≥ 40 IU/dl ($\geq 40\%$).

На всеки 12-24 часа трябва да се прилагат подходящи дози. Дозировката и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, типа и тежестта на кръвоизлива и нивата на VWF:RCo и FVIII:C.

Когато се използва фактор фон Вилебранд продукти, съдържащи фактор VIII, трябва да се следи за наличие на постоянно ексцесивно ниво на FVIII:C, което може да доведе до повишен риск от тромбози, особено при пациенти с клинични и лабораторни рискови фактори. В случай на настъпване на ексцесивни FVIII:C плазмени нива, трябва да се обсъди намаляване на дозата и/или удължаване на дозовия интервал или прилагането на фон Вилебранд продукт, съдържащ ниско ниво на фактор VIII.

При проучване, проведено с 15 деца под 6-годишна възраст, 7 пациента са претърпели 9 хирургични манипулации, от които 6 категоризирани като малки и 3 като големи. Приблизителната обща доза ВИЛАТ, приложена при хирургичните манипулации, е била 866,6 IU на ден експозиция. Средната обща доза е била 260,6 IU/kg телесно тегло и 61,7 IU/kg телесно тегло на ден експозиция.

Профилактика:

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с болест на фон Вилебранд трябва да се прилагат дози от 20 до 40 IU ВИЛАТ/kg телесно, тегло два-три пъти седмично. В някои случаи, като например при пациенти със стомашно-чревни кръвоизливи, може да е необходимо прилагането на по-високи дози.



Хемофилия АМониторинг на лечението

По време на курса на лечение е желателно да се прави подходящо определяне на нивата на фактор VIII, за да се насочва прилаганата доза и честотата при многократни инфузии. Отговорът по отношение на лечението фактор VIII при отделните пациенти може да варира, като се наблюдават различни нива на полу-живот и възстановяване. Може да се налага корекция на дозата на база телесно тегло при пациенти с недостатъчно или свръхтегло. Особен в случай на големи хирургически интервенции, точното мониториране на заместващата терапия чрез анализ на коагулацията (активност на фактор VIII в плазма), е незаменимо.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от степента на дефицит на фактор VIII, от локализацията и интензивността на кръвоизлива и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор VIII се изразява в Международни единици (IU), които отговарят на настоящия стандарт на СЗО за концентрат на продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или за предпочитане в Международни единици (съгласно международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една Международна единица (IU) от фактор VIII активност е еквивалентна на количеството фактор VIII в 1 ml от нормалната човешка плазма.

Заместващо лечение

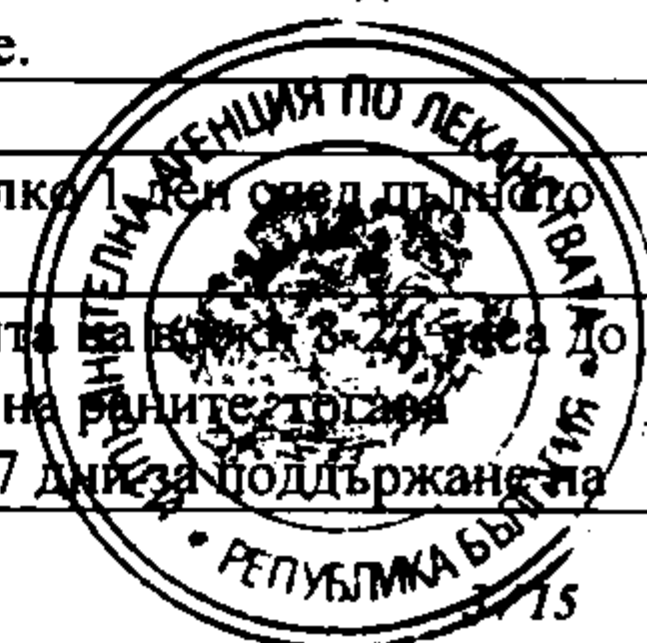
Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се базира на емпиричното откритие, че 1 Международна единица (IU) фактор VIII на kg телесно тегло повишава плазменото ниво с 1,5 до 2% от нормалната активност. Необходимата доза се определя, като се използва следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на активността на фактор VIII (%) (IU/dl) x 0,5 IU/kg

Приложеното количество и честотата на приложение винаги трябва да са ориентирани към клиничната ефективност в индивидуалния случай. В случай на последващи хеморагични епизоди, FVIII:C не трябва да пада под даденото плазмено ниво на активност (в % от нормалното или IU/dl) за съответния период.

Следващата таблица може да се използва за насоки при епизоди с кървене и операция:

Степен на кръвоизлива Тип на хирургична манипулация	Изискващо се ниво на фактор VIII (IU/dl)	Честота на дозиране (часове)/ Продължителност на терапията (дни)
Хеморагии		
Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи или орални кръвоизливи.	20 - 40	Повтаряне на всеки 12-24 часа. Най-малко 1 ден, след като кръвоизливите проявяващи се с болка отшумят или се постигне пълно оздравяване
Големи кръвоизливи: Хемартрози, мускулни кръвоизливи или хематоми	30-60	Повтаряне на инфузията всеки 12-24 часа за 3-4 дни или повече докато болката или остро нарушението отшумят.
Кръвоизливи, застрашаващи живота.	60-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8 до 24 часа до пълното излекуване.
Хирургични манипулации		
Малки, включително зъбни екстракции	30-60	Всеки 24 часа, най-малко 1 ден след пълното оздравяване
Големи	80-100 (пре и пост- оперативно)	Повтаряне на инфузията на всеки 8 до 24 часа до пълното заздравяване на раните, стратифицирана терапия за най-малко 7 дни за поддържане на



		фактор VIII активността в диапазона 30-60% (IU/dl)
--	--	--

Профилактика:

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А обичайните дози са 20 до 40 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, са необходими по-високи дози и по-кратки интервали на приложение.

Продължителна инфузия:

Преди хирургична манипулация, трябва да се направи фармакокинетичен анализ за оценка на клирънса. Началната скорост на инфузия може да се изчисли както следва:

Скорост на инфузия (IU/kg/hr) = клирънс (ml/kg/hr) x желаното постоянно ниво (IU/ml)

След начална 24-часова постоянна инфузия, клирънсът трябва да бъде изчисляван всеки ден, като се използва уравнението за постоянно ниво с измереното ниво и известната скорост на инфузия.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за препоръчване на употреба на ВИЛАТ при хемофилия А при деца на възраст под 6 години.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Скоростта на инжектиране или инфузия не трябва да превишава 2-3 ml на минута.

За упътване за разтваряне на продукта преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и специални препоръки за употреба**Проследяемост**

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, ясно трябва да се документира името и партидният номер на прилагания продукт.

Свръхчувствителност

При употребата на ВИЛАТ са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност.

Продуктът съдържа следи от други човешки белтъци, освен фактор VIII. Ако настъпят симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекратят незабавно приложението на лекарствения продукт и да се свържат с техния лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните прояви на реакциите на свръхчувствителност, включващи обриви, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане, анафилаксия. При случай на шок, стандартно трябва да се приложи медикаментозно лечение за шок.

Трансмисивни причинители

Стандартните мерки за профилактика на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, изследвания на индивидуалните дарявания и плазмените пулове за специфични маркери за наличие на инфекциозни причинители и включване на ефективни производствени процеси.



инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, при прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността от пренасяне на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това се отнася и също за неизвестни или новопоявили се вируси или други патогени.

Предприетите мерки се считат за ефективни при вируси с липидна обвивка като човешки имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В вирус (HBV) и хепатит С вирус (HCV), и за необвятия вирус хепатит А вирус. Мерките може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус В19.

Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде тежка за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имуноен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Трябва да се прецени подходящо ваксиниране (хепатит А и В) при пациенти, които редовно/многократно получават продукти от фактора на фон Вилебранд/фактор VIII, произлизащи от човешка плазма.

Строго е препоръчително, всеки път, когато на пациента се прилага ВИЛАТ, името и партидният номер на продукта да се записват с цел осигуряване на връзка между пациента и партидния номер на продукта.

Болест на Фон Вилебранд

Тромбоемболични събития

Когато се използва фактор VIII-съдържащ фактор на фон Вилебранд продукт, лекуващият лекар трябва да има предвид, че продължителното лечение може да доведе до ексцесивно нарастване на FVIII:C при пациенти с болестта на фон Вилебранд. При пациенти, получили фактор VIII-съдържащ фактор на фон Вилебранд продукт, плазмените нива на FVIII:C трябва да се следят, за да се избегне достигането на ексцесивни FVIII:C плазмени нива, при които, може да се повиши рискът от тромботични инциденти.

Има риск от настъпване на тромботични инциденти при прилагането на фактор VIII-съдържащи фактор фон Вилебранд продукти, особено при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори. Поради това рисковите пациенти трябва да се проследяват за ранни прояви на тромбози. Профилактиката срещу венозен тромбоемболизъм трябва да се провежда съгласно настоящите препоръки.

Инхибитори

Пациенти с болестта на фон Вилебранд и особено пациентите с тип 3 на болестта, може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактора на фон Вилебранд. Ако очакваните плазмени нива на VWF:RCo активност не се достигат, или кръвоизливът не се овладява с определената доза, трябва да се предприемат действия за определяне наличието на инхибитори срещу фактора на фон Вилебранд. При пациенти с високо ниво на инхибитори, терапията с фактора на фон Вилебранд може да не бъде ефикасна и трябва да се обсъдят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на болни с коагулационни нарушения.

Хемофилия А

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 50 дни на експозиция, но продължава през целия живот, макар че рискът е нечест.



Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със сърдечносъдови рискови фактори, заместващото лечение с фактор VIII може да повиши сърдечносъдовия риск.

Свързани с катетъра усложнения

Ако е необходим централен венозен катетър (CVAD), рискът от свързани с CVAD усложнения, включително местни инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетеризиране би следвало да се имат пред вид.

Този лекарствен продукт съдържа до 117,3 mg натрий за флакон 1000 IU фон Вилебранд фактор и фактор VIII/флакон, които са еквивалентни на съответно 5,87%, от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки важат еднакво за възрастни и деца.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на човешкия коагулационен фактор VIII с други лекарствени продукти.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Проучвания, свързани с фактор на фон Вилебранд/фактор VIII върху репродуктивността при животни, не са провеждани.

Болест на Фон Вилебранд

Няма наличен терапевтичен опит при бременни жени и кърмачки.

ВИЛАТ трябва да се прилага при бременни жени и кърмачки с дефицит на фактор на фон Вилебранд, само ако е абсолютно индициран и като е взето предвид, че раждането води до повишен риск от кръвоизливи при тези болни.

Хемофилия А

Поради рядкото откриване на хемофилия А при жени, не е наличен опит в лечението на бременни жени и кърмачки. Поради това, ВИЛАТ трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само, ако е абсолютно индициран.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ВИЛАТ не повлиява способността за шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и болезненост около инжекционното място, тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, еритема, пруритус, обрив, главоболие, обрив, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, задух, мравучкане, повръщане, хриптене) се наблюдават рядко и в някои случаи е възможно да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

Болест на Фон Вилебранд

Пациенти с болестта на фон Вилебранд, особено с тип 3 на болестта, е възможно много рядко да развият неутрализиращи антитела срещу фактора на фон Вилебранд. Ако такива антитела са налични, това ще се манифестира с неадекватен клиничен отговор. Появата на тези антитела се асоциира с анафилактични реакции. Заради това пациентите, проявили анафилактични реакции, трябва да се изследват за наличие на инхибитори.

Във всички тези случаи се препоръчва контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

Има риск от развитието на тромботични инциденти, особено при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори. Профилактиката срещу венозния тромбоемболизъм трябва да се провежда съгласно настоящите препоръки.

При пациенти, получаващи фактор VIII-съдържащи фактор фон Вилебранд продукти, постоянно повишеното FVIII:C плазмено ниво може да повиши риска от тромботични инциденти.

Хемофилия А

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително с ВИЛАТ, вижте точка 5.1. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия. За информация за безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Следващата таблица прави преглед на нежеланите лекарствени реакции наблюдавани в клинични изпитвания, пост-маркетингови проучвания върху безопасността и от пост-маркетингови източници, категоризирани според MedDRA системно-органен клас (SOC), Препоръчително ниво на термина (PT) и честотата.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

За спонтанно съобщавани пост-маркетингови нежелани реакции честотата на съобщаване се категоризира като неизвестна

Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
	Анафилактичен шок	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Висока температура	Нечести
	Болка в гърдите	С неизвестна честота



Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII Инхибиране на фактора на фон Вилебранд	Нечести (PTR)* Много чести (PUP)* Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замайване	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в кръста	С неизвестна честота

*Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTR = лекувани преди това пациенти, PUP = нелекувани преди това пациенти

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

За описание на избрани нежелани лекарствени реакции, вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма докладвани симптоми на предозиране с фактор на фон Вилебранд или човешки фактор VIII. В случай на тежко предозиране, може да се наблюдават случаи на тромбоемболия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични данни

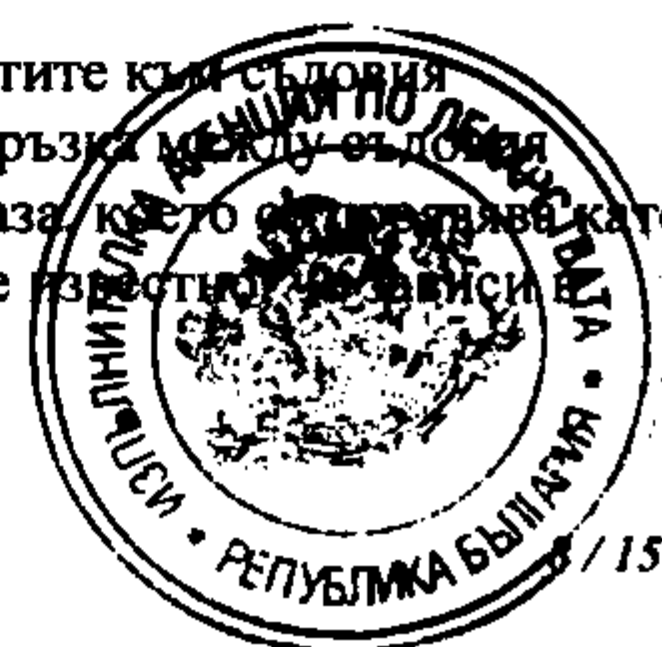
Фармакотерапевтична група: Фактор на Фон Вилебранд и коагулационен фактор VIII в комбинация. АТС код: B02BD06

Болест на Фон Вилебранд

Факторът на фон Вилебранд (от концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и действа по същия начин като ендогенния фактор на фон Вилебранд.

Приложението на фактора на фон Вилебранд позволява коригирането на коагулационните нарушения, проявяващи се при пациенти, страдащи от дефицит на фактора на фон Вилебранд (болест на фон Вилебранд), на две нива:

- Факторът на фон Вилебранд осигурява адхезията на тромбоцитите към съдовия субендотел на мястото на нарушена цялост на кръвоносния съд (като връзка между съдовия субендотел и тромбоцитната мембрана), осигурява първичната хемостаза, което се проявява като съкращаване на времето на кръвене. Този ефект настъпва незабавно и е изразен в голяма степен от нивото на полимеризация на протеина;



– Продуктите, съдържащи фактор на фон Вилебранд, задържат корекцията на асоциирания фактор VIII дефицит. Приложен интравенозно, факторът на фон Вилебранд свързва ендогенния фактор VIII (който се продуцира нормално от пациента) и чрез стабилизирането на този фактор, предпазва от неговото бързо разграждане.

Поради това прилагането на чист фактор на фон Вилебранд (фактор на фон Вилебранд продукт с ниско фактор VIII ниво) възстановява FVIII:C до нормалното като вторичен ефект след първата инфузия.

Прилагането на фактор VIII-съдържащ фактор фон Вилебранд продукт възстановява FVIII:C нивото до нормалното незабавно след първата инфузия.

Като допълнение на неговата роля на фактор VIII-протектиращ протеин, фон Вилебранд фактор осъществява адхезията на тромбоцитите към мястото на нарушаване целостта на съда и играе роля в тромбоцитната агрегация.

Хемофилия А

Фактор VIII/фактор фон Вилебранд комплексът съдържа две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на болни от хемофилия, фактор VIII свързва фактора на фон Вилебранд в циркулацията на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор за активирането на фактор IX, ускоряващ конверсията на фактор X до активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът от своя страна превръща фибриногена във фибрин и съсирекът може да бъде формиран.

Хемофилия А е полово свързано наследствено заболяване на кръвната коагулация, дължащо се на понижени нива на FVIII:C и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, както спонтанно, така и в резултат на инцидентна или хирургична травма. Чрез заместителна терапия плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин се постига временна корекция на дефицита и корекция на тенденцията за кървене.

Следва да се отбележи, че честотата на кървене на годишна база (ABR) не е сравнима при различните концентрации на фактора, както и между различните клинични изпитвания.

В допълнение към ролята му на защитен протеин за фактор VIII, факторът на фон Вилебранд медира тромбоцитната адхезия върху местата на съдово увреждане и играе роля в агрегацията на тромбоцитите.

5.2. Фармакокинетични данни

Болест на Фон Вилебранд

Факторът на фон Вилебранд (от концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенния фактор на фон Вилебранд.

На базата на мета-анализ на три фармакокинетични проучвания, включващи 24 пациента с всички видове болест на фон Вилебранд, са били наблюдавани следните резултати:



Параметър	всички видове болест на фон Вилебранд					болест на фон Вилебранд тип 1					болест на фон Вилебранд тип 2					болест на фон Вилебранд тип 3			
	N	Средно	SD	Min.	Max.	N	Средно	SD	Min.	Max.	N	Средно	SD	Min.	Max.	N	Средно	SD	Min.
Възстановяване (%IU/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
AUC (0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593
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
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
Клирънс (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

Легенда: AUC = площ под кривата; MRT = средно време на пребиваване

Хемофилия А

Фактор VIII (от концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенния фактор VIII. След инжектиране на продукта, приблизително $\frac{2}{3}$ до $\frac{3}{4}$ от фактор VIII остава в циркулацията. Нивото на активност на фактор VIII, достигнато в плазмата, трябва да бъде между 80-120% от очакваното ниво на активност на фактор VIII.

Активността на плазмения фактор VIII намалява по двуфазно експоненциално разпадане. В началната фаза разпределението между интраваскуларното и другите пространства (телесните течности) е установено с време на елиминационен полуживот от плазмата от 3 до 6 часа. В последващата бавна фаза времето на елиминационен полуживот варира от 8 до 18 часа, средно 15 часа. Това съответства на биологичното време на елиминационен полуживот.

Следните резултати са били наблюдавани при клинично проучване на 12 пациента (двойно премерен хромогенен анализ):

Параметър	Първо посещение		Посещение на 6 месец	
	Средно	SD	Средно	SD
Възстановяване %IU/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * hIU/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Време на полуживот (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
Клирънс mL/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Легенда: AUC = площ под кривата; MRT = средно време на пребиваване; SD = стандартно отклонение

5.3. Предклинични данни за безопасност

Фактора на фон Вилебранд и фактор VIII във ВИЛАТ са нормална съставка на човешката плазма и действат като ендогенните фактор VIII/фактор на фон Вилебранд.

Конвенционалните тестове за безопасност на тези компоненти при лабораторни животни няма да добавят полезна информация към наличния клиничен опит и поради това не се изискват.



6. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Натриев хлорид

Глицин

Сукроза

Натриев цитрат

Калциев хлорид

Разтворител:

Вода на инжекции с 0,1% полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проувания за несъвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарства или да се прилага заедно с други лекарства за интравенозно приложение в една инфузионна система.

Трябва да се използват само включените в набора инжекционни/инфузионни изделия, защото може да настъпят нарушения в лечението като следствие на абсорбцията на фактор VIII/фактор на фон Вилебранд по вътрешната повърхност на някои от инжекционните/инфузионните системи.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на ВИЛАТ е 3 години.

Стабилността на получения разтвор е определена за 4 часа при стайна температура (под 25°C). Независимо от това за избягване на микробна инконтаминация приготвеният разтвор трябва да се прилага незабавно.

6.4 Специални условия за съхранение

Съхранявайте праха за инжекционен разтвор и разтворителя от 2°C до 8°C (в хладилник) Да се пази от светлина, да не се замразява.

Продуктът може да се съхранява при стайна температура (под 25°C) до 2 (два) месеца. В този случай срокът на годност приключва 2 (два) месеца след като продуктът е бил изваден от хладилника. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан на опаковката за пациента. Приготвеният разтвор трябва да се използва еднократно. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

За условията на съхранение след разтваряне, вижте точка 6.3.

6.5. Данни за опаковката

Съдържание на опаковката:

ВИЛАТ 1000, 1000 IU фактор фон Вилебранд/1000 IU фактор VIII

1 опаковка съдържа:

1 флакон с прах стъкло тип I, със запушалка (бромбутилов каучук) и капачка тип flip off,

1 флакон с разтворител (10 ml Вода за инжекции с 0,1% полисорбат 80) стъкло тип I със запушалка (халогенбутилов каучук) и капачка тип flip off

1 опаковка с набор за интравенозна инжекция (1 трансферен комплект, 1 инфузионна система,

1 спринцовка за еднократна употреба)

2 тампона с алкохол

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Моля, прочетете всички инструкции и ги следвайте внимателно!
- Не използвайте ВИЛАТ след срока на годност, посочен на етикета.
- По време на процедурата, описана по-долу, трябва да се съблюдава стерилност!
- Реконституираният лекарствен продукт трябва да се проверява преди приложение визуално за частици и промяна на цвета.
- Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесцентен. Да не се използва разтвор, който е мътен или има утайка.
- Използвайте приготвения разтвор незабавно за да предотвратите микробно замърсяване.
- Използвайте само приложената инфузионна система. Употребата на други изделия за инжектиране/инфузиране може да доведе до допълнителни рискове за нарушения на лечението.

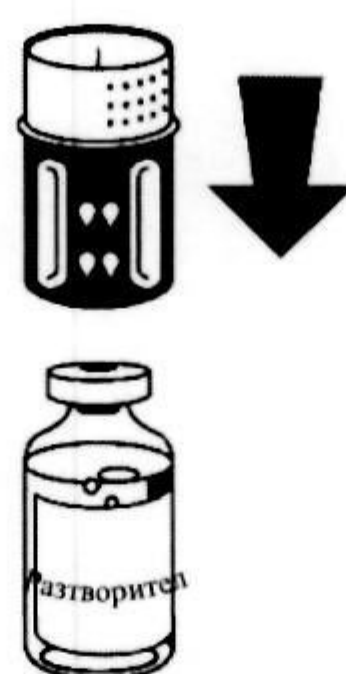
Инструкции за приготвяне на разтвора:

1. Не използвайте продукта директно от хладилника. Оставете разтворителя и праха за инжекционен разтвор в затворените флакони да достигнат стайна температура.
2. Отстранете капачките на двата флакона и почистете гумените запушалки с единия от приложените тампони, напоени с алкохол.
3. Трансферният комплект е изобразен на Фиг. 1. Поставете флакона с разтворител на равна повърхност и го дръжте здраво. Вземете трансферния комплект и го обърнете с горната част надолу. Поставете синята част на трансферния комплект в горната част на флакона с разтворител и натиснете надолу докъдето е възможно (Фиг. 2 + 3). Не завъртайте, докато прикачвате.





Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

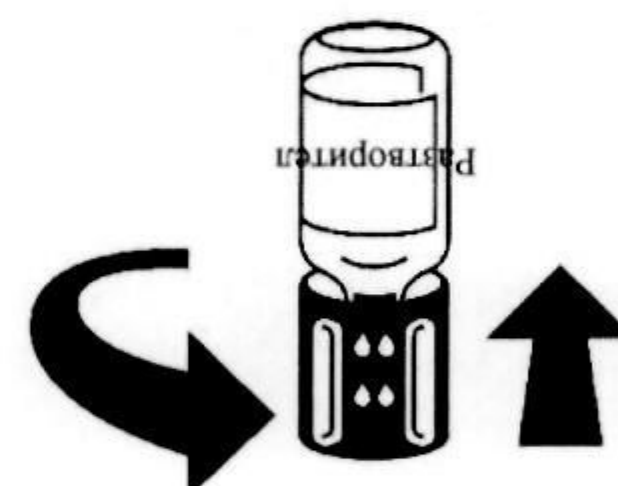
4. Поставете флакона с прах за инжекционен разтвор на равна повърхност и го дръжте здраво. Вземете флакона с разтворител с прикачения трансферен комплект и го дръжте с горната част надолу. Поставете бялата част над горната част на флакона с прах за инжекционен разтвор и натиснете докъдето е възможно (Фиг. 4). Не завъртайте, докато прикачвате. Разтворителят преминава автоматично във флакона с прах за инжекционен разтвор.



Фиг. 4

5. Както двата флакона все още са прикачени, внимателно завъртете флакона с прах за инжекционен разтвор, докато продуктът се разтвори. При стайна температура ВИЛАТ се разтваря за по-малко от 10 минути. По време на приготвянето може да настъпи леко разпенване. Развийте двете части на трансферния комплект (Фиг. 5). Пяната ще изчезне.

Изхвърлете празния флакон с разтворител заедно със синята част от трансферния комплект.



Фиг. 5

Инструкции за инжектиране:

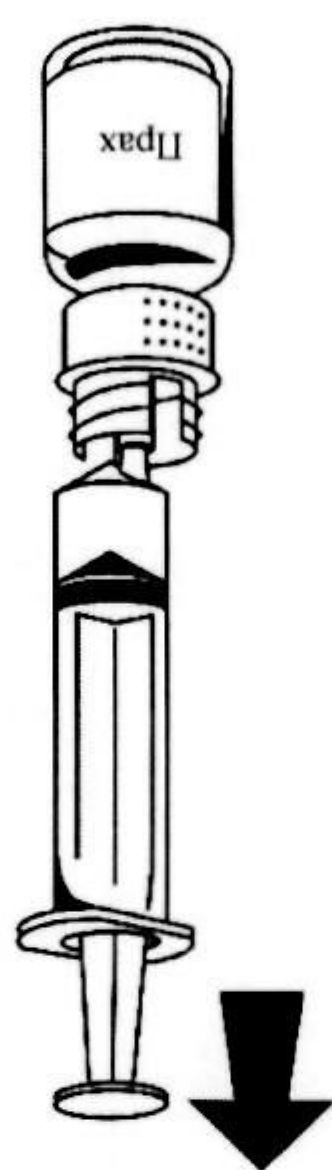
Като предпазна мярка, Вашата пулсова честота трябва да се измери преди и по време на инжектирането. Ако настъпи повишаване на Вашата пулсова честота, намаляте скоростта на инжектиране или прекратете приложението за кратко време.

1. Прикачете спринцовката към бялата част на трансферния комплект. Завъртете флакона надолу и изтеглете разтвора в спринцовката (Фиг. 6).

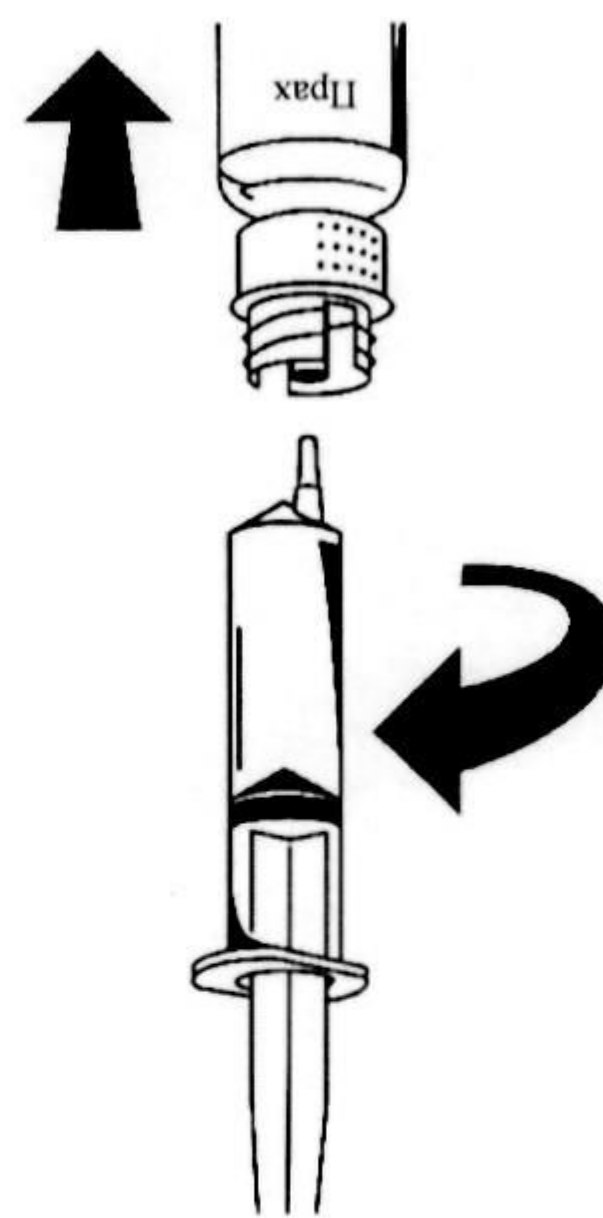
Разтворът в спринцовката трябва да бъде бистър или леко опалесцентен.

След като разтворът е изтеглен, задръжте буталото на спринцовката (държейки го надолу) и отделете спринцовката от трансферния комплект (Фиг. 7).

Изхвърлете празния флакон заедно с бялата част на трансферния комплект.



Фиг. 6



Фиг. 7

2. Почистете мястото избрано за инжектиране с един от приложените тампони, напоени с алкохол.
3. Прикачете приложената инфузионна система към спринцовката.
4. Въведете инжекционната игла в избраната вена. Ако сте използвали турникет, за да направите вената по-добре видима, този турникет трябва да бъде освободен преди започване на инжектирането на ВИЛАТ.
Не трябва да се допуска попадане на кръв в спринцовката поради риск от формиране на тромби.
5. Инжектирайте разтвора във вената с бавна скорост, не по-бързо от 2-3 ml на минута.

Ако използвате повече от един флакон ВИЛАТ на едно приложение, Вие може да използвате същата инжекционна игла и спринцовка отново. Трансферният комплект е само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Белгия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110734

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08/12/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2022

