

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Willfact 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Willfact 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Willfact 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt Willfact jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawierający nominalnie 500 j.m., 1000 j.m. albo 2000 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (vWF) w każdej fiołce.

Po rekonstytucji w 5 ml (500 j.m.), 10 ml (1000 j.m.) albo 20 ml (2000 j.m.) wody do wstrzykiwań produkt zawiera w przybliżeniu 100 j.m./ml ludzkiego czynnika von Willebranda.

Przed dodaniem albuminy aktywność swoista produktu Willfact wynosi ≥ 60 j.m. vWF:RCo/mg białka.

Moc (j.m.) vWF jest mierzona w badaniu aktywności kofaktora rystocetyny (vWF:RCo) w odniesieniu do międzynarodowego wzorca koncentratu czynnika von Willebranda (WHO).

Zawartość ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w produkcie Willfact wynosi ≤ 10 j.m./100 j.m. vWF:RCo.

Moc (j.m.) FVIII określa się na podstawie oznaczenia metodą chromogenną zgodną z Farmakopeą Europejską.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera sól:

- Jedna fiołka z 5 ml (500 j.m.) roztworu po rekonstytucji zawiera 0,15 mmol (3,4 mg) sodu.
- Jedna fiołka z 10 ml (1000 j.m.) roztworu po rekonstytucji zawiera 0,3 mmol (6,9 mg) sodu.
- Jedna fiołka z 20 ml (2000 j.m.) roztworu po rekonstytucji zawiera 0,6 mmol (13,8 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały do jasnożółtego, liofilizowany proszek lub krucha stała masa.

Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Willfact jest wskazany do zapobiegania krwotokom lub krwawieniom związanym z zabiegami chirurgicznymi i leczenia ich u pacjentów z rozpoznaniem choroby von Willebranda (vWD), jeśli monoterapia desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczna lub przeciwwskazana.

Produkt Willfact można stosować we wszystkich grupach wiekowych.

Nie należy stosować produktu Willfact w leczeniu hemofilii typu A.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Willfact powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi.

Dawkowanie

Można przyjąć, że 1 j.m./kg mc. czynnika von Willebranda zwiększa aktywność krążącego vWF:RCo o 0,02 j.m./ml (2%).

Należy dążyć do uzyskania stężeń vWF:RCo >0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C >0,4 j.m./ml (40%).

Hemostaza jest nieskuteczna, jeśli aktywność koagulacyjna czynnika VIII (FVIII:C) wynosi mniej niż 0,4 j.m./ml (40%). Po jednokrotnym wstrzyknięciu samego vWF nie powoduje maksymalnego zwiększenia aktywności FVIII:C przez co najmniej 6–12 godz. Nie wystarcza ono do uzyskania bezpośredniej normalizacji aktywności FVIII:C. Jeśli więc wyjściowa aktywność FVIII:C w osoczu pacjenta znajduje się poniżej krytycznego poziomu, a konieczne jest szybkie skorygowanie hemostazy (np. w związku z leczeniem krwotoku, ciężkiego urazu lub przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego w trybie nagłym), wówczas wraz z pierwszą dawką vWF należy podać produkt zawierający FVIII, aby uzyskać stężenie FVIII:C w osoczu zapewniającą hemostazę.

Jednak jeśli nie ma potrzeby uzyskania szybkiego wzrostu stężenia FVIII:C (np. w przypadku przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w trybie planowym) lub jeśli wyjściowa aktywność FVIII:C pozwala na utrzymanie hemostazy, lekarz może zrezygnować z jednoczesnego podania FVIII wraz z pierwszym wstrzyknięciem vWF.

- **Rozpoczęcie leczenia**

W leczeniu krwotoku lub urazu pierwsza dawka produktu Willfact wynosi 40 do 80 j.m./kg mc. Jest ona podawana w skojarzeniu z wymaganą ilością produktu zawierającego czynnik VIII, wyliczoną na podstawie wyjściowego stężenia FVIII:C w osoczu pacjenta, pozwalającą uzyskać właściwą aktywność FVIII:C w osoczu, bezpośrednio przed zabiegiem lub możliwie jak najszybciej po wystąpieniu epizodu krwawienia lub ciężkiego urazu. W przypadku zabiegów operacyjnych produkt należy podać na godzinę przed rozpoczęciem procedury.

Podanie początkowej dawki 80 j.m./kg mc. produktu Willfact może być konieczne szczególnie w przypadku choroby von Willebranda typu 3, w której utrzymanie prawidłowego stężenia może wymagać stosowania większych dawek niż w przypadku pozostałych typów choroby.

Zabieg operacyjny w trybie planowym: produkt Willfact należy podać na 12–24 godz., a następnie ponownie na 1 godz. przed rozpoczęciem zabiegu. W takim przypadku nie ma potrzeby skojarzonego podawania FVIII,

ponieważ na ogół stężenie endogennego FVIII:C osiąga krytyczną wartość 0,4 j.m./ml (40%) przed rozpoczęciem zabiegu — należy to jednak potwierdzić u każdego z pacjentów.

- Kolejne wstrzyknięcia

W razie potrzeby należy kontynuować leczenie kolejnymi dawkami produktu Willfact, podając 40–80 j.m./kg mc. w jednym albo dwóch wstrzyknięciach na dobę przez okres od jednego do kilku dni. Dawka i długość leczenia zależą od stanu klinicznego pacjenta, rodzaju i nasilenia krwawienia oraz stężeń vWF:RCo i FVIII:C.

- Profilaktyka długoterminowa

Produkt Willfact można również stosować w profilaktyce długoterminowej. W takim przypadku dawkowanie ustala się indywidualnie u każdego pacjenta. Stosowanie dawek produktu Willfact wynoszących 40–60 j.m./kg mc. i podawanych od dwóch do trzech razy w tygodniu zmniejsza liczbę epizodów krwawienia.

- Leczenie ambulatoryjne

Za zgodą lekarza prowadzącego, zwłaszcza w przypadku pomniejszego lub umiarkowanego krwawienia lub długoterminowej profilaktyki krwawień można rozpocząć leczenie domowe. Lekarz powinien zapewnić odpowiednie przeszkolenie i weryfikację leczenia w określonych odstępach.

Dzieci i młodzież

Wielkość dawki w przypadku każdego wskazania opiera się na masie ciała. Dawkę i długość leczenia należy dostosować do stanu klinicznego pacjenta oraz stężeń vWF:RCo i FVIII:C w osoczu.

- Rozpoczęcie leczenia

- U dzieci w wieku poniżej 6 lat dawka początkowa może być ustalana na podstawie odzysku przyrostowego (IR) u pacjenta albo, w przypadku gdy dane IR nie są dostępne, konieczna może być dawka początkowa równa od 60 do 100 j.m./kg mc. w celu zwiększenia stężenia vWF:RCo u pacjenta do 100 j.m./dl.
- U dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży dawkowanie jest takie samo, jak u dorosłych pacjentów.

- Kolejne wstrzyknięcia

U dzieci i młodzieży kolejne dawki należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego i stężenia vWF:RCo oraz dostosować je do odpowiedzi klinicznej.

Zabieg operacyjny w trybie planowym:

- U dzieci w wieku poniżej 6 lat po pierwszej dawce podanej 12 do 24 godzin przed zabiegiem powtórna dawkę można podać 30 minut przed zabiegiem.
- U dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży dawkowanie jest takie samo, jak u dorosłych pacjentów.

- Profilaktyka

U dzieci i młodzieży dawkę i częstość ponownego podawania należy ustalić indywidualnie w zależności od odzysku przyrostowego i stężenia vWF:RCo u pacjenta oraz dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Sposób podawania

Rozpuścić preparat w sposób opisany w punkcie 6.6.

Produkt Willfact należy podawać drogą dożylną z maksymalną szybkością 4 ml na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z aktywnym krwawieniem zaleca się skojarzone podanie produktu FVIII z produktem zawierającym czynnik von Willebranda o niskiej zawartości FVIII w oddzielnej strzykawce.

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku dożylnego podawania wszystkich produktów białkowych otrzymywanych z osocza możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Podczas wstrzykiwania należy prowadzić ścisłą kontrolę i obserwację stanu pacjenta w kierunku jakichkolwiek objawów. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, w tym o takich jak pokrzywka, pokrzywka uogólniona, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i anafilaksja. Jeśli wystąpią te objawy, należy natychmiast przerwać podawanie produktu. Jeśli dojdzie do wstrząsu anafilaktycznego, należy stosować standardowe leczenie.

Czynniki zakaźne

Standardowe procedury przeciwdziałania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe materiału od poszczególnych dawców i puli osocza w kierunku określonych wskaźników zakażeń oraz stosowanie technologii produkcji skutecznie inaktywujących/usuwających wirusy.

Mimo tego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanych lub nowych wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Stosowane środki zapobiegawcze uważa się za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV). Stosowane środki mogą mieć ograniczoną skuteczność w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A i parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może powodować poważne powikłania u kobiet w ciąży (zakażenie płodu), osób z niedoborami odporności lub przyspieszoną erytropoezą (np. niedokrwistość hemolityczna).

W przypadku pacjentów regularnie przyjmujących vWF otrzymywany z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (WZW typu A i B).

Stanowczo zaleca się, by podczas każdego podawania produktu Willfact pacjentowi zapisane zostały nazwa i numer serii produktu, co umożliwi zachowanie połączenia między imieniem i nazwiskiem pacjenta oraz numerem serii produktu.

Powikłania zatorowo-zakrzepowe

Produkt Willfact to preparat czynnika von Willebranda o niskiej zawartości FVIII. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów z potwierdzonym występowaniem klinicznych lub laboratoryjnych czynników ryzyka. Z tego powodu u pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka należy prowadzić monitorowanie w kierunku wczesnych objawów zakrzepicy. Należy stosować profilaktykę żylnych powikłań zatorowo-zakrzepowych zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Podczas stosowania produktu Willfact lekarz prowadzący powinien pamiętać, że leczenie może powodować nadmierne zwiększenie stężenia FVIII:C. Dlatego w przypadku pacjentów wymagających częstego podawania dawek produktu Willfact, w szczególności w skojarzeniu z preparatem czynnika VIII, należy

monitorować stężenie FVIII:C w osoczu w celu uniknięcia wystąpienia długotrwałego nadmiernego stężenia FVIII:C w osoczu, mogącego zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Immunogenność

U pacjentów z chorobą von Willebranda (szczególnie typu 3) może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi von Willebranda. Jeśli nie udaje się osiągnąć oczekiwanego stężenia vWF:RCo w osoczu lub jeśli prawidłowa dawka nie pozwala na skuteczne opanowanie krwawienia, należy wykonać odpowiedni test w kierunku obecności inhibitora czynnika vWF. U pacjentów z wysokim stężeniem inhibitora leczenie czynnika von Willebranda może być nieskuteczne. W takich przypadkach należy rozważyć inne metody leczenia.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej (zawartość sodu)

Ten produkt leczniczy zawiera sód. W przypadku podawania we wstrzyknięciu dawki większej niż 3300 j.m. (ponad 1 mmol sodu), należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu (zawartość sodu w każdej fiole, patrz punkt 2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane interakcje produktów zawierających czynnika von Willebranda z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na płodność, reprodukcję, ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy lub rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy są niewystarczające do oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Willfact.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych bezpieczeństwa stosowania produktu Willfact w czasie ciąży i karmienia piersią.

Produkt Willfact powinien być podawany kobietom w ciąży i karmiącym piersią z niedoborem czynnika von Willebranda wyłącznie jeśli istnieją wyraźne wskazania do jego podania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia produktem Willfact mogą wystąpić następujące działania niepożądane: reakcje alergiczne i reakcje anafilaktyczne (w tym, w rzadkich przypadkach, wstrząs), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (głównie u pacjentów w grupie ryzyka), powstawanie inhibitora vWF i reakcje w miejscu podania.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono niepożądane działania leku obserwowane w ramach 6 badań klinicznych i jednego nieinterwencyjnego badania po wprowadzeniu do obrotu oraz zgłaszane z innych źródeł po wprowadzeniu do obrotu. W ramach badań 226 pacjentów ekspozowano na produkt Willfact, a całkowity okres ekspozycji wynosił 16 640 dni.

Niepożądane działania leku podzielono na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA, poziomem preferowanego terminu (PT) i częstością.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku dobrowolnie zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu zdarzeń niepożądanych częstość takich zdarzeń określana jest jako nieznana.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane leku (Preferowany termin)	Częstość na podstawie liczby pacjentów
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie działania czynnika von Willebranda*	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Wstrząs anafilaktyczny*	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Parestezja, hipestezja	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania** (w tym reakcje w miejscu podania wlewu, zapalenie w miejscu podania wlewu i zapalenie w miejscu wkłucia do naczynia)	Często
	Uczucie ucisku w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze, uczucie zimna	Niezbyt często
	Gorączka*	Nieznana

* Zgłaszane w ramach doświadczeń/nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, częstość określana zgodnie z konwencją jako nieznana.

** Terminy wyższego poziomu grupowania MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu podania wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, omdlenie/ogólne złe samopoczucie, ospałość, nudności, niepokój, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwowano niezbyt często, lecz w niektórych przypadkach reakcje te mogą przybrać postać ciężkiej reakcji anafilaktycznej (łącznie ze wstrząsem).

U pacjentów z chorobą von Willebranda, szczególnie typu 3, bardzo rzadko może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi von Willebranda. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. Przeciwciała takie mogą występować w bliskim związku z reakcjami anafilaktycznymi. Dlatego w przypadku pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, należy zbadać na obecność inhibitorów.

We wszystkich takich przypadkach zalecany jest kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Produkt Willfact to preparat czynnika von Willebranda o niskiej zawartości FVIII. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza u pacjentów z potwierdzonymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. Pacjenci należący do grupy ryzyka muszą być monitorowani.

Informacje o bezpieczeństwie związanym z czynnikami zakaźnymi, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Produkt Willfact oceniano u 56 pacjentów w wieku poniżej 18 lat, wśród nich 23 miało mniej niż 6 lat, 21 było w wieku od 6 do 11 lat, a 12 miało powyżej 11 lat.

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 Departamentu 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 zgłaszano objawów przedawkowania czynnika von Willebranda. W przypadku znacznego przedawkowania mogą wystąpić incydenty zakrzepowo-zatorowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwkrwotoczne: czynniki krzepnięcia krwi, ludzki czynnik von Willebranda, kod ATC: B02BD10

Mechanizm działania

Działanie produktu Willfact jest identyczne jak działanie endogennego czynnika von Willebranda.

Podawanie czynnika von Willebranda umożliwia wyrównanie zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z niedoborem tego czynnika (chorobą von Willebranda) za pośrednictwem dwóch mechanizmów działania:

- Czynnik von Willebranda wiąże się z warstwą podśródbłonkową i błoną komórkową płytek krwi, dzięki czemu umożliwia przywrócenie adhezji płytek krwi do śródbłonka naczyniowego w miejscu uszkodzenia naczynia. Zapewnia to hemostazę pierwotną, o czym świadczy skrócenie czasu krwawienia. Efekt ten występuje natychmiast i w znacznym stopniu zależy od poziomu multimeryzacji substancji aktywnej.
- Czynnik von Willebranda powoduje opóźnioną korekcję towarzyszącego chorobie niedoboru czynnika VIII. Po podaniu dożylnym czynnik von Willebranda wiąże się z endogennym czynnikiem VIII (w prawidłowych warunkach wytwarzanym w organizmie pacjenta) i przez stabilizację tego czynnika zapobiega jego szybkiej degradacji. Z tego powodu podanie czystego czynnika von Willebranda (produkt zawierający vWF i niewielką ilość FVIII) przywraca prawidłowe stężenie FVIII:C. Jest to działanie wtórne, które rozpoczyna się po pierwszym wlewie. Podanie preparatu vWF zawierającego FVIII:C przywraca prawidłowe stężenie FVIII:C natychmiast po pierwszym wlewie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na podstawie badania farmakokinetycznego produktu Willfact w grupie 8 dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda typu 3 w odniesieniu do vWF:RCo wykazano, że:

- Średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ wynosi 3444 j.m. x godz./dl po podaniu pojedynczej dawki 100 j.m./kg mc. produktu Willfact.
- Średni odzysk wynosi 2,1 [j.m./dl]/[j.m./kg mc.] w przypadku preparatu we wstrzyknięciu.
- Okres półtrwania wynosi 8–14 godz. (średnio 12 godz.).
- Średni klirens wynosi 3,0 ml/godz./kg.

Szczytowe stężenie czynnika von Willebranda w osoczu osiągane jest zwykle po 30 minutach do godziny od wstrzyknięcia.

Normalizacja stężenia FVIII jest procesem postępującym, zmiennym i zazwyczaj zajmuje od 6 do 12 godzin. Efekt ten utrzymuje się przez 2 do 3 dni.

Zwiększenie stężenia FVIII stopniowo narasta i powraca do wartości prawidłowej po 6–12 godz. Stężenie FVIII zwiększa się średnio o 6% (j.m./dl) na godzinę. Tak więc np. u pacjentów z wyjściowym stężeniem FVIII:C <5% (j.m./dl) po 6 godz. od wstrzyknięcia stężenie FVIII:C zwiększa się do około 40% (j.m./dl) i utrzymuje się przez ponad 24 godz.

Dane dotyczące dzieci i młodzieży

W grupie dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie scharakteryzowano pełnego profilu farmakokinetycznego (C_{max} , T_{max} , AUC, klirens, okres półtrwania i średni czas przebywania leku w organizmie) po wstrzyknięciu produktu Willfact.

U 7 dzieci w wieku poniżej 6 lat (u 2 dzieci w wieku od 28 dni do 23 miesięcy oraz u 5 dzieci w wieku od 24 miesięcy do 6 lat) z chorobą von Willebranda o ciężkim nasileniu (typ 3 u 5 dzieci, typ 1 u 1 dziecka i typ 2 u 1 dziecka), po wlewie w średniej dawce $101,1 \pm 5,0$ j.m./kg mc., po 15 minutach od wlewu obserwowano średni przyrostowy odzysk vWF:RCo równy $1,75 \pm 0,35$ (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) z dużą zmiennością międzyosobniczą (zakres od 1,14 do 2,03). Jedynie u czworga z tych dzieci można było przeprowadzić zarówno oceny początkowe, jak i 6-miesięczne kontrolne testy odzysku po ekspozycji na produkt wynoszącej od 3 do 9 dni leczenia. Zaobserwowany średni współczynnik odzysku wynosił $0,87 \pm 0,12$ (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (zakres od 0,7 do 1,0).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych uzyskanych z kilku badań przedklinicznych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych nie uzyskano dowodów na działania toksyczne produktu Willfact inne niż działanie immunogenne ludzkich białek u zwierząt laboratoryjnych. Badanie toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych jest praktycznie niemożliwe ze względu na powstawanie przeciwciał przeciwko białkom heterologicznym w modelach zwierzęcych.

Dane przedkliniczne wskazują, że produkt Willfact nie ma potencjału mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

albumina ludzka,
argininy chlorowodorek,
glicyna,
sodu cytrynian,
wapnia chlorek dwuwodny.

Rozpuszczalnik:

woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać w tej samej strzykawce produktu leczniczego Willfact z innymi produktami leczniczymi. Dopuszcza się jedynie mieszanie z osoczym czynnikiem krzepnięcia VIII produkowanym przez LFB-BIOMEDICAMENTS, dla którego przeprowadzono badanie zgodności. Jednakże ten czynnik krzepnięcia FVIII nie znajduje się w obrocie we wszystkich krajach.

Należy stosować wyłącznie licencjonowane, polipropylenowe zestawy do podawania. W przypadku stosowania innych zestawów leczenie może być nieskuteczne wskutek adsorpcji ludzkiego czynnika von Willebranda na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przygotowanego do użycia przez 24 godziny w 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

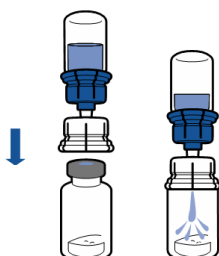
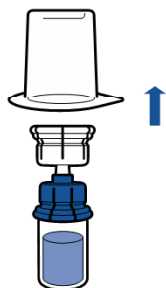
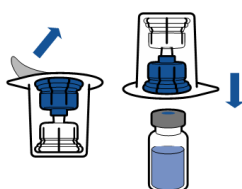
6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 opakowanie zawiera: proszek w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej, rozpuszczalnik w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej (5 ml, 10 ml i 20 ml) oraz system do przenoszenia.

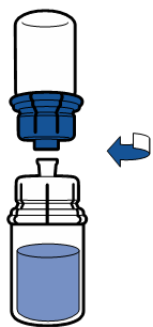
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Należy przestrzegać aktualnych zaleceń dotyczących aseptycznej techniki pracy. System do przenoszenia stosuje się wyłącznie do rekonstytucji leku, zgodnie z opisem poniżej. System nie jest przeznaczony do podawania leku pacjentowi.

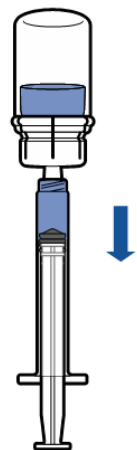


- Ogrzać obie fiołki (proszek i rozpuszczalnik) do temperatury nie wyższej niż 25°C.
- Zdjąć ochronny kołpak z fiołki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) i z fiołki z proszkiem.
- Odkazić powierzchnie obu korków.
- Usunąć wieczko z opakowania zawierającego łącznik Mix2Vial. Bez wyjmowania łącznika z jego opakowania, przyłączyć **niebieski koniec łącznika Mix2Vial** do korka fiołki z rozpuszczalnikiem.
- Usunąć i wyrzucić opakowanie łącznika. Uważać, aby nie dotknąć odsłoniętej części łącznika.
- Odwrócić do góry dnem fiołkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej łącznikiem i przyłączyć je do fiołki z proszkiem **za pomocą przezroczystej części łącznika**. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiołki z proszkiem. Przytrzymać system i łagodnie mieszać ruchem wirowym do całkowitego rozpuszczenia produktu.

	Następnie, trzymając jedną ręką część łącznika od strony fiolki z produktem po rekonstytucji, a drugą ręką część łącznika od strony fiolki po rozpuszczalniku, odkręcić łącznik Mix2Vial w celu oddzielenia fiolek.
---	---

Proszek powinien rozpuścić się w czasie krótszym niż **5 min**, na ogół rozpuszcza się natychmiast.

Podawanie

	- Trzymać fiolkę z produktem po rekonstytucji pionowo podczas przykręcania jałowej strzykawki do łącznika Mix2Vial. Następnie powoli pobrać produkt do strzykawki. - Po przeniesieniu produktu do strzykawki, mocno trzymając strzykawkę (tłokiem strzykawki skierowanym ku dołowi), odkręcić łącznik Mix2Vial, zastępując go igłą do wstrzyknięć dożylnych lub igłą typu motylek. - Odpowietrzyć strzykawkę, odkazić skórę i wprowadzić igłę do żyły. - Podawać powoli drogą dożylną bezpośrednio po rekonstytucji w pojedynczej dawce z szybkością podawania nieprzekraczającą 4 ml/min.
--	---

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed podaniem produktu po rekonstytucji należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do nieznacznie żółtawego. Nie stosować roztworów mętnych lub z osadem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
FRANCJA

8. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22366 (500 j.m.), 18351 (1000 j.m.), 22367 (2000 j.m.)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2011 (1000 j.m.), 18 grudnia 2014 (500 j.m., 2000 j.m.)

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 maja 2015 (1000 j.m.), 05 luty 2020 (500 j.m.), 04 luty 2020 (2000 j.m.).

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.2024