

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Wilate 500, 500 IU VWF/500 IU FVIII, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Wilate 1000, 1000 IU VWF/1000 IU FVIII, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Wilate sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 500 IU/1000 IU ľudského von Willebrandovho faktora (VWF) a ľudského koagulačného faktora VIII (FVIII).

Po rekonštitúcii v 5 ml/10 ml vody na injekcie s 0,1 % polysorbátom 80 liek obsahuje približne 100 IU/ml ľudského von Willebrandovho faktora.

Špecifická aktivita Wilate je ≥ 67 IU VWF:RCo/mg proteínu.

Účinnosť VWF (IU) sa stanovuje pomocou aktivity ristocetín kofaktora (VWF:RCo) v porovnaní s medzinárodným štandardom pre koncentráty von Willebrandovho faktora (WHO).

Liek obsahuje približne 100 IU/ml ľudského koagulačného faktora VIII po rekonštitúcii s 5 ml/10 ml vody na injekcie s 0,1 % polysorbátom 80.

Účinnosť (IU) sa stanovuje podľa chromogénneho testu v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita Wilate je ≥ 67 IU FVIII:C/mg proteínu.

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Wilate 500: 11,7 mg sodíka na ml rekonstituovaného roztoku (58,7 mg sodíka na injekčnú liekovku).

Wilate 1000: 11,7 mg sodíka na ml rekonstituovaného roztoku (117,3 mg sodíka na injekčnú liekovku).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Lyofilizovaný prášok: biely alebo svetložltý prášok alebo drobivá hmota.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Von Willebrandova choroba (VWD)

Prevenčia a liečba krvácania alebo chirurgického krvácania pri von Willebrandovej chorobe (VWD), ak je neúčinná alebo kontraindikovaná samotná liečba desmopresínom (DDAVP).

Hemofília A

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe koagulačných porúch. Liek je určený na jednorazové použitie a má sa podať úplný obsah injekčnej liekovky. V prípade, že zostane akýkoľvek zvyšok, má sa zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Von Willebrandova choroba (VWD)

Pomer medzi VWF:RCo a FVIII:C je 1:1. Všeobecne, podanie 1 IU VWF:RCo a FVIII:C/kg telesnej hmotnosti (BW) zvyšuje hladinu v plazme u každého z týchto proteínov o 1,5-2 % normálnej aktivity.

Je potrebné dosiahnuť hladiny VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %). Zvyčajne sú nevyhnutné na dosiahnutie dostatočnej hemostázy približne 20 až 50 IU Wilate/kg telesnej hmotnosti (BW).

Začiatková dávka 50 až 80 IU Wilate/kg môže byť potrebná, najmä u pacientov s VWD typu 3, kde na udržanie dostatočných hladín v plazme môžu byť potrebné vyššie dávky ako u iných typov VWD.

Prevenia krvácania pri chirurgickom zákroku: Wilate sa má podávať 1-2 hodiny pred začiatkom chirurgického výkonu. Je potrebné dosiahnuť hladiny VWF:RCo $\geq$ 60 IU/dl ($\geq$ 60 %) a FVIII:C $\geq$ 40 IU/dl ($\geq$ 40 %).

Primeranú dávku treba opäť podať každých 12-24 hodín liečby. Dávka a dĺžka liečby závisia od klinického stavu pacienta, od typu a závažnosti krvácania, ako aj od hladín VWF:RCo a FVIII:C. U pacientov, ktorí dostávajú VWF lieky s obsahom FVIII, treba monitorovať hladiny FVIII:C v plazme, aby sa zistili pretrvávajúce zvýšené hladiny FVIII:C v plazme, ktoré môžu zvýšiť riziko vzniku trombotických príhod, najmä u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi. Ak sa zistia nadmerné hladiny FVIII:C v plazme, je potrebné zvážiť zníženie dávok a/alebo predĺženie dávkovacieho intervalu, alebo použitie VWF lieku s nízkym obsahom FVIII.

Profylaxia:

Pri dlhodobej profylaxii proti krvácaniu sa pacientom s VWD majú podávať dávky 20-40 IU/kg dva alebo trikrát týždenne. V niektorých prípadoch, ako napr. u pacientov s gastrointestinálnym krvácaním, môžu byť potrebné vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Wilate sa môže používať u detí všetkých vekových skupín. Dávkovanie sa riadi rovnakými odporúčaniami ako u dospelých a má sa prispôbiť klinickému stavu pacienta, ako aj jeho plazmatickým hladinám VWF:RCo a FVIII:C. U mladších pacientov môžu byť potrebné kratšie intervaly medzi dávkami alebo vyššie dávky vzhľadom na kratšiu dobu zotavenia a kratší polčas eliminácie v porovnaní s dospelými (pozri časť 5.2). Na liečbu krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa odporúčajú počiatočné dávky 50 až 80 IU/kg a udržiavacie dávky 30 až 50 IU/kg. Na začatie dlhodobej profylaxie krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa má zvážiť podávanie dávok 30 až 50 IU/kg dva alebo trikrát týždenne.

Hemofília A

Monitorovanie liečby

V priebehu liečby sa odporúča vhodné určenie hladín faktora VIII na usmernenie dávky na podanie a frekvencie opakovaných infúzií. U jednotlivých pacientov sa môže líšiť ich odpoveď na liečbu

faktorm VIII, čo dokazujú rôzne polčasy eliminácie a doby zotavenia. Dávka na základe telesnej hmotnosti si môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. Konkrétne v prípade veľkých chirurgických zásahov je nevyhnutné presné monitorovanie substitučnej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita plazmatického faktora VIII).

Dávkovanie

Dávka a trvanie substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet podaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú stanovené oproti súčasnemu štandardu WHO o koncentrátoch pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (vzhľadom k normálnej ľudskej plazme), alebo prednostne v medzinárodných jednotkách (vzhľadom k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v 1 ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba:

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického predpokladu, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora VIII v plazme približne o 1,5 až 2 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 IU/kg

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania má byť vždy zameraná na klinickú účinnosť v jednotlivých prípadoch. V prípade nasledujúcich krvácaných príhod nemá aktivita faktora VIII počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálnej hodnoty alebo IU/dl).

Ako návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických výkonoch možno použiť nasledujúcu tabuľku:

Stupeň krvácania/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (% normálu) (IU/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)/Dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalstva, krvácanie do ústnej dutiny	20 – 40	Infúziu opakovať každých 12 až 24 hodín. Najmenej 1 deň, kým nedôjde k ústupu bolesti spôsobenej krvácaním alebo k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalstva alebo hematóm	30 – 60	Infúziu opakovať každých 12 až 24 hodín počas 3 – 4 alebo viacerých dní, pokiaľ nedôjde k ústupu bolesti a akútnej dysfunkcie.
Život ohrozujúce krvácania	60 – 100	Infúziu opakovať každých 8 až 24 hodín, pokiaľ nepominie ohrozenie života.
Chirurgické výkony		
Malé chirurgické výkony, vrátane extrakcie zubu	30 – 60	Každých 24 hodín, najmenej 1 deň až do zahojenia.
Veľké chirurgické výkony	80 – 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín, pokiaľ nedôjde

Stupeň krvácania/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (% normálu) (IU/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)/Dĺžka trvania terapie (dni)
		k uspokojivému zahojeniu rany, potom po dobu najmenej 7 dní udržiavať aktivitu faktora VIII medzi 30 % až 60 % (IU/dl).

Profylaxia:

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú obvyklé dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, obzvlášť u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie intervaly dávkovania alebo vyššie dávky.

Kontinuálna infúzia:

Pred chirurgickým zákrokom treba vykonať farmakokinetickú analýzu, aby sa zistil klírens. Začiatočnú rýchlosť infúzie je možné vypočítať nasledovne:

Rýchlosť infúzie (IU/kg/h) = klírens (ml/kg/h) x požadovaná hladina rovnovážneho stavu (IU/ml)

Po prvých 24 hodinách kontinuálnej infúzie sa má klírens opäť prepočítavať každý deň za použitia rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou a známou rýchlosťou infúzie.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie používania lieku Wilate pri hemofilii A u detí mladších ako 6 rokov.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Rýchlosť injekcie alebo infúzie nesmie presiahnuť 2 - 3 ml za minútu. U detí s hmotnosťou od 6 kg do menej ako 10 kg nesmie rýchlosť infúzie presiahnuť 2 ml za minútu. **U detí s hmotnosťou menej ako 6 kg nesmie rýchlosť infúzie presiahnuť 1 ml za minútu.**

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podávaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

S Wilate sú možné reakcie precitlivenosti alergického typu. Liek obsahuje stopy ľudských proteínov iné ako faktor VIII. Ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, pacientom treba odporučiť, aby okamžite prestali používať liek a kontaktovali svojho lekára.

Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti, ako je žihľavka, generalizovaná urtikária, pocit tiesne na hrudníku, dýchavičnosť (sipot), hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku je nutné vykonať štandardnú medicínsku liečbu šoku.

Prenosné látky

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov darovanej krvi a zmesných jednotiek plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov.

Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných látok, ak sú podávané lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako sú vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pre neobalený vírus hepatitídy A. Vykonané opatrenia môžu mať obmedzený význam pre neobalené vírusy, ako je parvovírus B19.

Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže vážne ohroziť gravidné ženy (infekcia plodu) a jedincov s oslabeným imunitným systémom alebo tých, ktorí majú zvýšenú erytropoézu (napr. hemolytickou anémiou).

U pacientov s pravidelným/opakovaným podávaním lieku s faktorom VWF/VIII vyrobených z ľudskej plazmy sa musí zvážiť vhodné očkovanie (hepatitída A a B).

Pri každom podaní Wilate pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku, aby sa udržiavali záznamy o prepojení medzi pacientom a šaržou lieku.

Von Willebrandova choroba (VWD)

Tromboembolické príhody

Pri používaní VWF lieku obsahujúceho FVIII si ošetrojúci lekár má byť vedomý toho, že pokračujúca liečba môže spôsobiť nadmerné zvýšenie FVIII:C. U pacientov, ktorí sú liečení VWF liekmi obsahujúcimi FVIII, je potrebné monitorovať hladinu FVIII:C, aby sa zabránilo nadmerným hladinám FVIII:C v plazme, ktoré môžu zvýšiť riziko trombotických príhod.

Pri použití VWF liekov s obsahom FVIII, predovšetkým u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi, existuje riziko výskytu trombotických príhod. Z tohto dôvodu musia byť títo pacienti sledovaní na zistenie prvotných príznakov trombózy. Má sa začať profylaxia proti žilovej tromboembólii podľa aktuálnych odporúčaní.

Inhibítory

U pacientov s von Willebrandovou chorobou, hlavne u pacientov s typom 3, sa môžu vytvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti VWF. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity VWF:RCo v plazme, alebo ak sa nedarí podávaním zvolených dávok krvácanie zastaviť, je nutné uskutočniť príslušnú analýzu na zistenie, či nie je prítomný inhibítor VWF. U pacientov s vysokými hladinami inhibítorov, liečba podávaním VWF nemusí byť účinná a je potrebné zvážiť iné terapeutické možnosti. Liečba týchto pacientov má byť vedená pod dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s hemostatickými poruchami.

Hemofília A

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 50 dní expozície, ale pokračuje počas života, hoci toto riziko nie je časté.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov s existujúcimi faktormi kardiovaskulárneho rizika, môže substitučná terapia s FVIII zvyšovať kardiovaskulárne riziko.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje pomôcka na centrálny venózný prístup (CVAD, central venous access device), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD, vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste katétra.

Tento liek obsahuje až do 58,7 mg sodíka u 500 IU VWF a FVIII na injekčnú liekovku a až do 117,3 mg sodíka v prípade 1000 IU VWF a FVIII na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,94 % a 5,87 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie ľudského koagulačného faktora VIII s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nevykonalí sa reprodukčné štúdie u zvierat s VWF/faktorom VIII.

Von Willebrandova choroba (VWD)

Skúsenosti v liečbe tehotných a dojčiacich žien nie sú dostupné.

Wilate sa má podávať tehotným alebo dojčiacim ženám s nedostatkom VWF, ak je to jednoznačne indikované, pričom treba vziať do úvahy, že pôrod u týchto pacientiek zvyšuje riziko hemoragických príhod.

Hemofília A

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity a v období laktácie vzhľadom na zriedkavý výskyt hemofílie A u žien. Preto sa Wilate má používať počas gravidity a v období laktácie iba v prípade, ak je to jednoznačne indikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Wilate nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Precitlivenosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a bodanie v mieste podania infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, erytém, pruritus, vyrážku, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nauzeu, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudníku, dyspnoe, mravenčenie, dávenie a dýchavičnosť (sipot)) boli pozorované zriedkavo a môžu v niektorých prípadoch progredovať do závažnej anafylaxie (vrátane šoku).

Von Willebrandova choroba (VWD)

U pacientov s VWD, predovšetkým u pacientov s typom 3, sa môžu veľmi zriedkavo vytvoriť neutralizačné protilátky proti VWF. Ak sa vytvoria takéto inhibítory, takýto stav sám o sebe sa prejavuje nedostatočnou klinickou odpoveďou. Tieto protilátky sa môžu objaviť v úzkom spojení s anafylaktickými reakciami. Preto sa u pacientov prekonávajúcich anafylaktické reakcie má vyhodnocovať prítomnosť inhibítorov.

Vo všetkých takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum na liečbu hemofilie.

U pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi existuje riziko výskytu trombotických príhod. Preto sa má začať profylaxia proti venóznemu tromboembolizmu podľa aktuálnych odporúčaní.

U pacientov liečených VWF liekmi s obsahom FVIII môžu trvalo nadmerné hladiny FVIII:C zvýšiť riziko trombotických príhod.

Hemofília A

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane Wilate, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory), pozri časť 5.1. Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na prenosné látky, pozri časť 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka zobrazuje prehľad nežiaducich reakcií pozorovaných v klinických štúdiách, bezpečnostných štúdiách po uvedení lieku na trh a z iných zdrojov po uvedení lieku na trh kategorizovaných podľa triedy orgánových systémov MedDRA (SOC), úrovne preferovaných termínov (PT) a frekvencie.

Frekvencie sa vyhodnocovali nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Pre spontánne hlásené nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh je frekvencia hlásení kategorizovaná ako neznáma.

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov (SOC)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	Anafylaktický šok	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka	Časté
	Bolesť na hrudníku	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP)* Veľmi časté (PUP)*
		Veľmi zriedkavé

	Inhibícia Von Willebrandovho faktora	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Neznáme
Poruchy nervového systému	Závrat	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Neznáme

*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Popis vybraných nežiaducich reakcií, pozri časť 4.4

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania s VWF alebo faktorom VIII. V prípade veľkého predávkovania sa môžu vyskytnúť tromboembolické príhody.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemoragiká: krvné koagulačné faktory:
Kombinácia von Willebrandovho faktora a koagulačného faktora VIII
ATC kód: B02BD06

Von Willebrandova choroba (VWD)

VWF (z koncentrátu) je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí rovnako ako endogénny VWF.

Podanie VWF umožňuje korekciu hemostatických abnormalít prejavujúcich sa u pacientov, ktorí majú deficit VWF (VWD) na dvoch úrovniach:

- VWF obnovuje adhéziu krvných doštičiek k vaskulárnemu sub-endotelu v mieste poškodenia cievy (pretože sa viaže tak k sub-endotelu cievy ako i k membráne krvnej doštičky), čo zaisťuje primárnu hemostázu, čo sa odráža v skrátenej dobe krvácania. K tomuto účinku dochádza okamžite a je známe, že do značnej miery závisí od úrovne polymerizácie proteínu;
- VWF vyvoláva oneskorenú korekciu súvisiaceho deficitu faktora VIII. Po intravenóznom podaní sa VWF viaže na endogénny faktor VIII (ktorý je normálne vytváraný pacientom), stabilizáciou tohto faktora zabraňuje jeho rýchlej degradácii. Z tohto dôvodu podanie čistého VWF (VWF liek s nízkou hladinou faktora VIII) obnovuje hladinu faktora VIII:C na normál, a to ako sekundárny účinok po prvej infúzii. Podaním VWF lieku obsahujúceho faktor VIII sa obnovuje hladina faktora VIII:C na normál bezprostredne po prvej infúzii.

Spolu so svojou úlohou ochranného proteínu faktora VIII, sprostredkováva von Willebrandov faktor adhéziu doštičiek na miestach cievneho poranenia a hrá hlavnú úlohu v agregácii doštičiek.

Hemofília A

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktora VIII a von Willebrandovho faktora) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po podaní pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na von Willebrandov faktor v krvnom obeh pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX a urýchljuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a vytvorí sa krvná zrazenina.

Hemofília A je na pohlavie viazanou dedičnou poruchou krvnej zrážanlivosti v dôsledku znížených hladín FVIII:C, jej dôsledkom dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, a to buď samovoľne alebo v dôsledkoch náhodných či chirurgicky vzniknutých poranení. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvyšujú, čím sa dosahuje dočasná úprava nedostatku koagulačného faktora a korekcia uvedených sklonov ku krvácaniu.

Pozoruhodné je, že anualizovaná miera krvácania (ABR) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktora a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

Von Willebrandov faktor okrem svojej úlohy ako chrániaci proteín faktora VIII sprostredkúva adhéziu doštičiek na miesta vaskulárneho poranenia a zohráva úlohu pri agregácii doštičiek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Von Willebrandova choroba (VWD)

VWF (z koncentrátu) je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí rovnako ako endogénny VWF.

Na základe metaanalýzy troch farmakokinetických štúdií zahŕňajúcich 24 vyhodnotiteľných pacientov (20 dospelých, 2 dospievajúcich vo veku 12 až <18 rokov a 2 deti vo veku 6 až <12 rokov) so všetkými typmi VWD sa pozorovali nasledujúce výsledky.

Parameter	Všetky typy VWD					VWD typu 1					VWD typu 2					VWD typu 3				
	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.
Zotavenie (%/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	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
Klírens (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

Vysvetlivky: AUC = plocha pod krivkou; MRT = stredná doba zdržania

Na základe hodnotení farmakokinetiky u 10 detí vo veku do 6 rokov, boli pre VWF:RCo pozorované nasledujúce výsledky.

	Všetky typy VWD					VWD typu 2					VWD typu 3				
Parameter	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.	N	Stredná hodnota	SD	Min.	Max.
Zotavenie (%IU/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 1/2 (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
Klírens (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

Vysvetlivky: AUC = plocha pod krivkou; MRT = stredná doba zdržania

Hemofília A

Faktor VIII (z koncentrátu) je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí rovnako ako endogénny faktor VIII. Po podaní lieku približne dve tretiny až tri štvrtiny faktora VIII ostáva v krvnom obeh. Hladina aktivity faktora VIII v plazme by mala dosiahnuť 80-120 % predpokladanej aktivity faktora VIII:C.

Aktivita plazmatického faktora VIII sa znižuje dvojfázovým exponenciálnym rozpadom. V začiatkovej fáze distribúcia medzi intravaskulárnymi a ostatnými kompartmentmi (telesné tekutiny) prebieha s polčasom eliminácie z plazmy od 3 do 6 hodín. V nasledujúcej pomalšej fáze sa polčas pohybuje medzi 8 až 18 hodinami s priemerom 15 hodín. Toto zodpovedá skutočnému biologickému polčasu.

V klinickej štúdii s 12 pacientmi (chromogénna analýza, dvojité merania) boli zistené nasledujúce hodnoty:

Parameter	Vyšetrenie pred začatím liečby		Vyšetrenie po 6 mesiacoch	
	Stredná hodnota	SD	Stredná hodnota	SD
Zotavenie %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
Polčas (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
Klírens ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Vysvetlivky: AUC = plocha pod krivkou; MRT = stredná doba zdržania; SD = štandardná odchýlka

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

VWF a FVIII obsiahnuté vo Wilate sú normálnymi zložkami ľudskej plazmy a pôsobia ako endogénne VWF/FVIII.

Klasické testovanie bezpečnosti týchto zlúčenín u laboratórnych zvierat by neposkytlo žiadne doplnkové užitočné informácie k existujúcim klinickým skúsenostiam, a preto sa nevyžaduje.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok: chlorid sodný, glycín, sacharóza, citrónan sodný a chlorid vápenatý.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie s 0,1 % polysorbátom 80.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo podávať súbežne s iným intravenóznym liekom v jednej infúznej súprave.

Môže sa použiť iba priložená injekčná/infúzna súprava, pretože v dôsledku adsorpcie faktora VIII/von Willebrandovho faktora na vnútorné povrchy niektorých iných injekčných/infúzných pomôcok môže dôjsť k zlyhaniu liečby.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Stabilita rekonštituovaného roztoku sa preukázala na dobu 4 hodín pri izbovej teplote (max. 25 °C). Napriek tomu, na zabránenie mikrobiálnej kontaminácii, rekonštituovaný roztok treba použiť ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 - 8 °C). Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

Liek sa môže uchovávať pri izbovej teplote (max. 25 °C) po dobu 2 mesiacov. V tomto prípade je doba použiteľnosti 2 mesiace po prvom vybratí z chladničky. Nový čas použiteľnosti musí pacient označiť na škatuľu. Rekonštituovaný roztok sa má použiť v priebehu jedného podania. Akékoľvek nespotrebované množstvo sa musí zlikvidovať.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia:

Wilate 500, 500 IU VWF a 500 IU FVIII

1 balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom, sklo typu I, uzatvorenú zátkou (brómbutylová guma) a uzatvorená vyklápacím viečkom,
- 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (5 ml vody na injekcie s 0,1 % polysorbátom 80), sklo typu I, uzatvorená zátkou (halobutylová guma) a uzatvorená vyklápacím viečkom.
- 1 balenie s pomôckami na intravenóznou injekciu (1 transferová súprava, 1 infúzna súprava, 1 jednorazová injekčná striekačka),
- 2 alkoholové tampóny.

Wilate 1000, 1000 IU VWF a 1000 IU FVIII

1 balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom, sklo typu I, uzatvorenú zátkou (brómbutylová guma) a uzatvorená vyklápacím viečkom,
- 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (10 ml vody na injekcie s 0,1 % polysorbátom 80), sklo typu I, uzatvorená zátkou (halobutylová guma) a uzatvorená vyklápacím viečkom.

1 balenie s pomôckami na intravenóznú injekciu (1 transferová súprava, 1 infúzna súprava,
1 jednorazová injekčná striekačka)
2 alkoholové tampóny

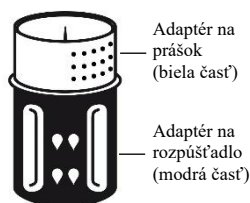
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Prečítajte si, prosím, všetky tieto pokyny a dôkladne ich dodržiavajte.
- Nepoužívajte Wilate po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu.
- Počas postupu uvedeného nižšie sa musí zachovávať sterilita.
- Rekonštituovaný liek sa pred podaním musí vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nedošlo k zmene jeho farby.
- Roztok musí byť číry alebo mierne opalescenčný. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.
- Pripravený roztok okamžite použite, aby sa zabránilo bakteriálnej kontaminácii.
- Použite iba priloženú infúznú súpravu. Použitie inej injekčnej/infúznej pomôcky môže spôsobiť ďalšie riziká a zlyhanie liečby.

Pokyny na prípravu roztoku:

1. Nepoužívajte liek vybraný priamo z chladničky. Nechajte rozpúšťadlo a prášok v uzavretých injekčných liekovkách dosiahnuť izbovú teplotu.
2. Odstráňte vyklápacie viečka z oboch injekčných liekoviek a vyčistite gumené zátky jedným z dodaných alkoholových tampónov.
3. Transferová súprava je zobrazená na obrázku 1. Položte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný povrch a pevne ju podržte. Vezmite transferovú súpravu a prevráťte ju hore dnom. Umiestnite modrú časť transferovej súpravy na hornú časť injekčnej liekovky s rozpúšťadlom a zatlačte pevne nadol, až kým nezacvakne (obrázky 2 a 3). Neotáčajte transferovou súpravou počas pripájania.



Obr. 1

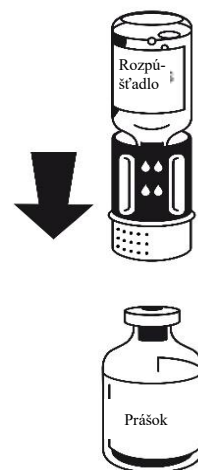


Obr. 2



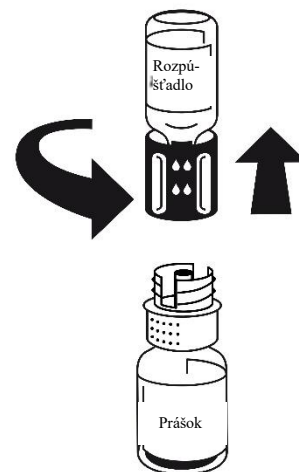
Obr. 3

4. Položte injekčnú liekovku s práškom na rovný povrch a pevne ju podržte. Vezmite injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s pripojenou transferovou súpravou a prevráťte ju hore dnom. Umiestnite bielu časť na hornú časť injekčnej liekovky s práškom a zatlačte pevne nadol, až kým nezacvakne (obr. 4). Počas pripájania injekčnej liekovky neotáčajte. Rozpúšťadlo pretečie automaticky do injekčnej liekovky s práškom.



Obr. 4

5. S oboma injekčnými liekovkami stále pripojenými jemne premiešajte injekčnú liekovku s práškom, až kým sa liek nerozpustí. Rozpustenie sa dokončí pri izbovej teplote do 10 minút. Počas prípravy môže dôjsť k miernemu speneniu. Rozskrutkujte transferovú súpravu na dve časti (obr. 5). Spenenie zmizne.



Obr. 5

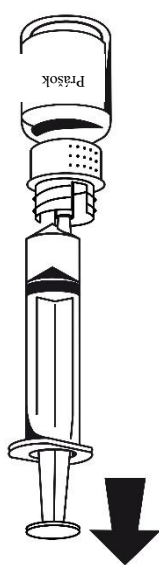
Zlikvidujte prázdnu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom spolu s modrou časťou transferovej súpravy.

Pokyny na podanie injekcie:

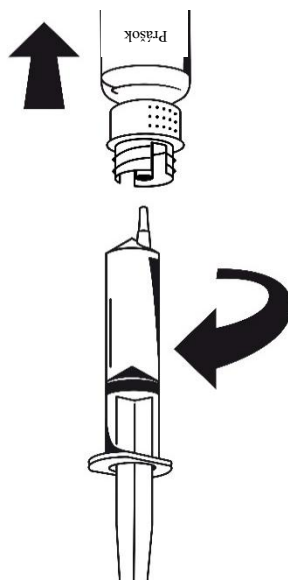
Ako preventívne opatrenie je potrebné pred podaním a počas podávania injekcie skontrolovať váš pulz. Ak dôjde k značnému zvýšeniu vášho pulzu, znížte rýchlosť injekcie alebo na krátko prerušte podávanie.

1. Nasadíte injekčnú striekačku na bielu časť transferovej súpravy. Otočíte injekčnú liekovku hore dnom a natiahnete roztok do injekčnej striekačky (obr. 6). Roztok musí byť číry alebo mierne opalescenný. Po prenesení roztoku pevne podržte piest injekčnej striekačky (držte ho smerom nadol) a odstráňte injekčnú striekačku z transferovej súpravy (obr. 7).

Zlikvidujte prázdnu injekčnú liekovku spolu s bielou časťou transferovej súpravy.



Obr. 6



Obr. 7

2. Očistíte vybrané miesto vpichu jedným z dodaných alkoholových tampónov.
3. Nasadíte dodanú infúznú súpravu na injekčnú striekačku.
4. Zavedíte injekčnú ihlu do vybranej žily. Ak ste použili na uľahčenie nájdenia žily škrtidlo, pred začatím injekčného podávania Wilate ho musíte uvoľniť. Do injekčnej striekačky nesmie vteciť žiadna krv kvôli riziku tvorby fibrínových zrazenín.
5. Roztok sa má podávať do žily pomalou rýchlosťou, nie rýchlejšie ako 2 – 3 ml za minútu u pacientov s hmotnosťou 10 kg alebo viac. U pacientov s hmotnosťou od 6 kg do menej ako 10 kg nesmie rýchlosť infúzie presiahnuť 2 ml za minútu. **U pacientov s hmotnosťou menej ako 6 kg nesmie rýchlosť infúzie presiahnuť 1 ml za minútu.**

Ak používate na jednu liečbu viac než jednu injekčnú liekovku s práškom Wilate, môžete znova použiť rovnakú injekčnú ihlu a injekčnú striekačku. Transferová súprava je určená iba na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Wilate 500: 16/0779/11-S
Wilate 1000: 16/0780/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. augusta 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026