

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-6194, 16.11.2009г.

Одобрено:

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВИЛАТ 450, 450 IU фактор VIII и 400 IU фактор фон Вилебранд, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

WILATE 450, 450 IU F VIII and 400 IU VWF powder and solvent for solution for injection.

ВИЛАТ 900, 900 IU фактор VIII и 800 IU фактор фон Вилебранд, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

WILATE 900, 900 IU F VIII and 800 IU VWF powder and solvent for solution for injection.

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВИЛАТ представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор и съдържа 450 IU/900 IU човешки коагуляционен фактор VIII и 400 IU/800 IU човешки фактор на фон Вилебранд за 1 флакон.

Продуктът съдържа приблизително 80 IU/ml фон Вилебранд фактор, когато е разтворен с 5 ml/10 ml Вода за инжекции с 0,1 % полисорбат 80.

Специфичната активност на ВИЛАТ е приблизително ≥ 53 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 Wilebrand Factor Concentrate" на СЗО.

Продуктът съдържа приблизително 90 IU/ml човешки коагуляционен фактор VIII, когато е разтворен с 5 ml/10 ml Вода за инжекции с 0,1 % полисорбат 80.

Активността на фактор VIII (IU) е определена като е използван European Pharmacopoeia хромогенен анализ. Специфичната активност на ВИЛАТ е ≥ 60 IU фактор VIII:C/mg протеин.

За помощни вещества виж 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРАМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания****Болест на Фон Вилебранд**

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти, страдащи от болестта на фон Вилебранд, поради качествен дефект и/или количествен дефицит на фактора на фон Вилебранд, когато лечението с DDAVP (1-деамино-8-D-аргинин васопресин/десмопресин) е неефективно или противопоказно. Главните показания са:



- Профилактика и лечение на кръвоизливи, и
- Профилактика и лечение на кръвоизливи при малки и големи хирургични манипулации.

Хемофилия А

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти, страдащи от хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) и при профилактика и лечение на кръвоизливи при малки и големи хирургични манипулации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне под наблюдение от лекар с опит в лечението на коагулационни нарушения. Количеството ВИЛАТ (IU), което ще бъде приложено на kg телесно тегло, трябва да се изчисли на базата на посочената активност на фактор VIII. 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 местните изисквания.

Болест на Фон Вилебранд

Съотношението между FVIII:C и VWF:RCo е приблизително 1:1. Най-общо казано, 1 IU/kg телесно тегло FVIII:C и VWF:RCo 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 FVIII:C и VWF:RCo 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.

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 FVIII:C и VWF:RCo.

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.

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 А



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 продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в IU (съгласно международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

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

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се базира на емпиричното откритие, че 1 IU FVIII:C/kg телесно тегло повишава плазменото ниво с 1,5-2% от нормалната активност. Необходимата доза се определя, като се използва следната формула:

Необходим брой IU = 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. Следната таблица може да се използва като ориентир за дозиране при кръвоизливи и хирургични манипулации при възрастни и деца над 6 годишна възраст.

В случай на последващи хеморагични епизоди, FVIII:C не трябва да пада под даденото плазмено ниво за съответния период.

Степен на кръвоизлива Тип на хирургична мани-пулация	Изискващо се ниво на фактор VIII (IU/dl)	Честота (часове) и продължителност (дни) на терапията
Хеморагии		
Леки кръвоизливи: Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи и кървене от венците, епистаксис и други малки наранявания.	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, кръвоизливи в мускулите 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: кръвоизливи в гръдния кош, значителни кръвоизливи в корема, мозъчни кръвоизливи, закрити травми, кръвоизлив от гърлото.	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 8-24 часа до пълното заздравяване на раните, и след това терапия за най-малко 7 дни за поддържане на фактор VIII активността в нормални граници (IU/dl)



По време на терапията се препоръчва определяне нивата на FVIII:C като ръководство, както за дозите, които трябва да се приложат и така и за честотата на инфузиите. При случай на голяма хирургична операция е наложително прецизно проследяване на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (FVIII:C). Отделните пациенти може да варират в техния отговор към лечението с фактор VIII, да достигат различни нива на *in vivo* възстановяване и да проявяват различно време на елиминационен полуживот.

Профилактика:

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А трябва да се прилагат дози от 20 до 40 IU ВИЛАТ/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/h) = клирънс (ml/kg/h) 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.

Хемофилия А пациенти с инхибитори срещу фактор VIII:

Пациентите трябва да се мониторират за развитието на неутрализиращи фактор VIII антитела (инхибитори). Ако очакваните нива на активност на фактор VIII в плазмата не са постигнати или кървенето не е овладяно с определената доза, трябва да се предприемат действия за установяване наличието на инхибитори срещу фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибиторите, терапията с фактор VIII може да не бъде ефективна 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. Виж също 4.4.

Опитът за прилагането на ВИЛАТ при деца под 6 годишна възраст е ограничен.

Начин на приложение

За интравенозно приложение след разтвяване с приложения разтворител. Виж 6.6.

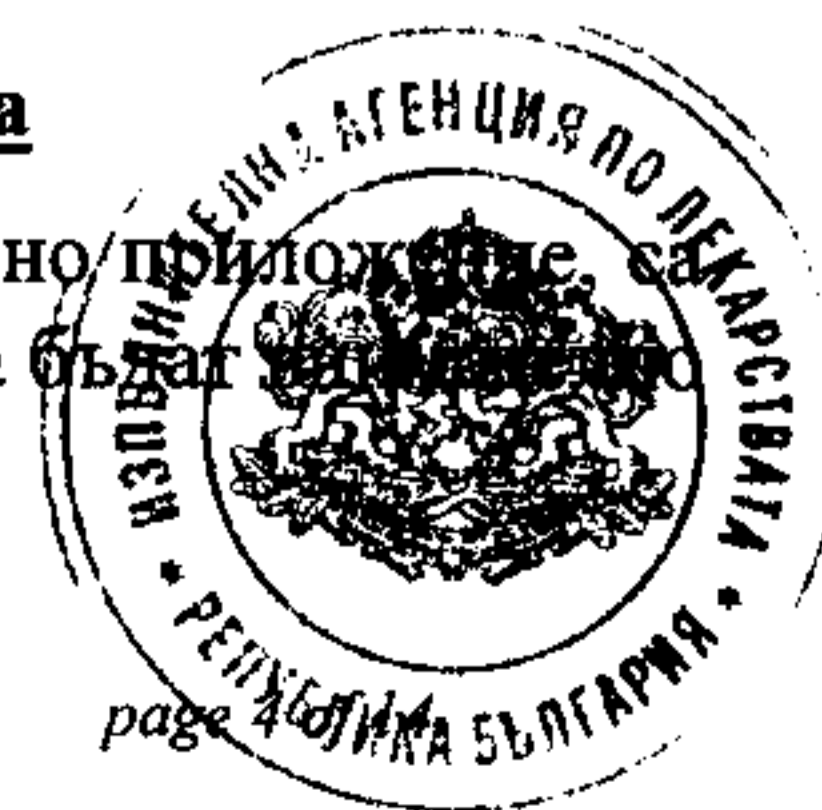
Скоростта на инжектиране или инфузия не трябва да превишава 2-3 ml на минута.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални препоръки за употреба

Като при всеки друг лекарствен продукт, съдържащ протеин за интравенозно приложение, възможни алергични реакции. По време на инфузията пациентите трябва да бъдат наблюдавани за евентуални симптоми.



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. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, при настъпване на тези симптоми, незабавно да прекратят инжектирането и да се свържат с техния лекар.

При случай на шок да се следват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

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 за инициране/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 HIV, HBV and HCV, и за необвтия вирус HAV. Мерките може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус B19.

Инфекцията с парвовирус B19 може да бъде тежка за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

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 партидният номер на продукта.

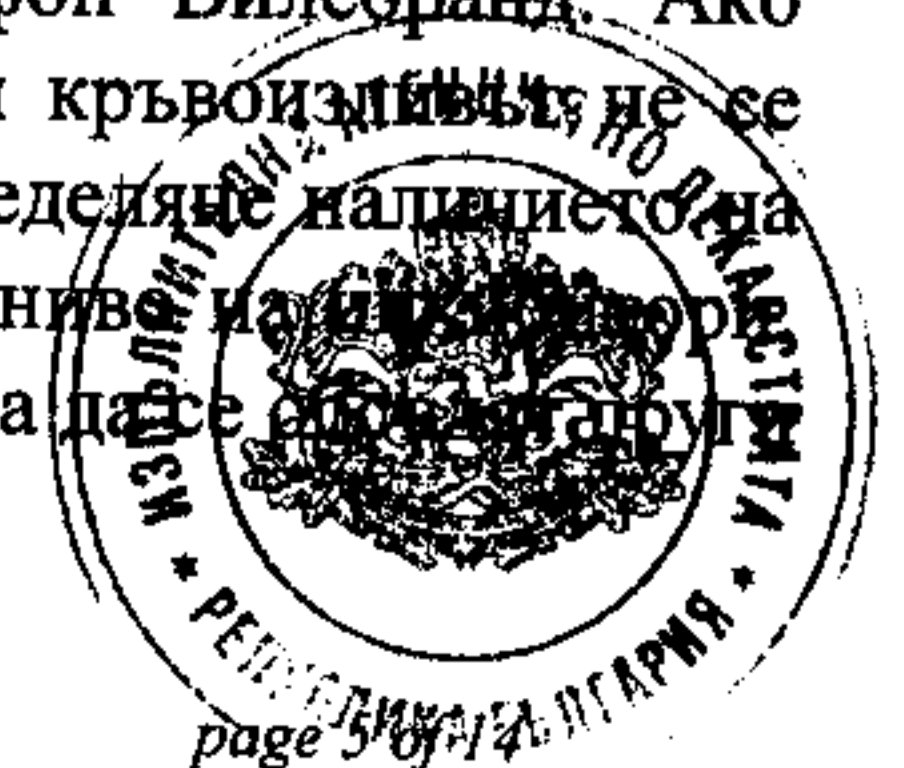
Подходящи ваксинации (хепатит А и В) трябва да се обсъдят при пациенти, получаващи редовно/повторно фактор VIII/ фактор на фон Вилебранд концентрат, получен от човешка плазма.

Болест на Фон Вилебранд

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.

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 инхибитор терапията с фактора на фон Вилебранд може да не бъде ефикасна и трябва да се обсъди алтернативна



терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на болни с коагулационни нарушения.

Хемофилия А

Формирането на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори обичайно са IgG имуноглобулини, насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, която се определя в модифицирани Бетезда единици (BU) за ml от плазмата, чрез прилагането на модифициран метод. Рискът от развитието на инхибитори корелира с експозицията на антихемофилен фактор VIII, като този риск е най-голям през първите 20 дни от експозицията. Рядко инхибиторите могат да се развият след първите 100 дни от експозицията. Пациентите, лекувани с фактор VIII, трябва внимателно да се следят за развитието на инхибитори чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Виж също 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Продуктът съдържа до 2,55 mmol натрий (58,7 mg) за флакон от 450 IU фактор VIII и 400 IU фон Вилебранд фактор и до 5,1 mmol натрий (117,3 mg) за флакон 900 IU фактор VIII и 800 IU фон Вилебранд фактор. Това да се има предвид при приложение при пациенти на диета, с контролирано приемане на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия с други продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Проучвания, свързани с фактор VIII/фактор на фон Вилебранд, 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

Няма наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, анафилактична болезненост около инжекционното място, тръпки, зачервяване, генерализиран обрив, главоболие, обрив, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, обрив в



гърдите, сърбеж, повръщане, хриптене) се наблюдават рядко и в някои случаи е възможно да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). В редки случаи е наблюдавана треска.

Системно-органен клас	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност		Анафилактичен шок
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска	
Изследвания		Инхибитори към фактор VIII	Инхибитори към фон Вилебранд фактор

нечести (> 1/1 000 < 1/100)

редки (>1/10 000 <1/1 000)

много редки (<1/10 000), включително отделни съобщения

Болест на Фон Вилебранд

Пациенти с болестта на фон Вилебранд, особено с 3 тип 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. Тези антитела може да преципитират и да доведат до 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. Поради това, рисковите пациенти трябва да се следят за ранни белези на тромбози. Профилаксиката 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

Пациенти с хемофилия А могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Ако тези инхибитори са налични, това ще се манифестира с недостатъчен клиничен отговор. В тези случаи се препоръчва осъществяването на контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

Поради малкия брой на пациентите, лекувани с ВИЛАТ, крайна оценка за развитието на инхибитори при вече лекувани пациенти, не може да се направи. Няма данни за развитието на инхибитори при нелекувани пациенти.



Има недостатъчни данни за препоръчване използването на ВИЛАТ при нелекувани до момента болни.

За безопасност по отношение на трансмисивни инфекции, виж 4.4.

4.9 Предозиране

Няма докладвани симптоми на предозиране с човешки фактор VIII или фактор на фон Вилебранд.

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

Фактора 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:

- Фактора 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 известно, че зависи в голяма степен от нивото на полимеризация на протеина;
- Продуктите съдържащи фактор на фон Вилебранд задържат корекцията на асоциирания фактор VIII дефицит. Приложен интравенозно, фактора 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-протектираш протеин, фактор на 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 (FVIIIa) действа като кофактор за активирането на фактор IX (FIXa), ускоряващ конверсията на фактор X до активиран фактор X (FXa). FXa 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.

5.2 Фармакокинетични данни

Болест на Фон Вилебранд

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

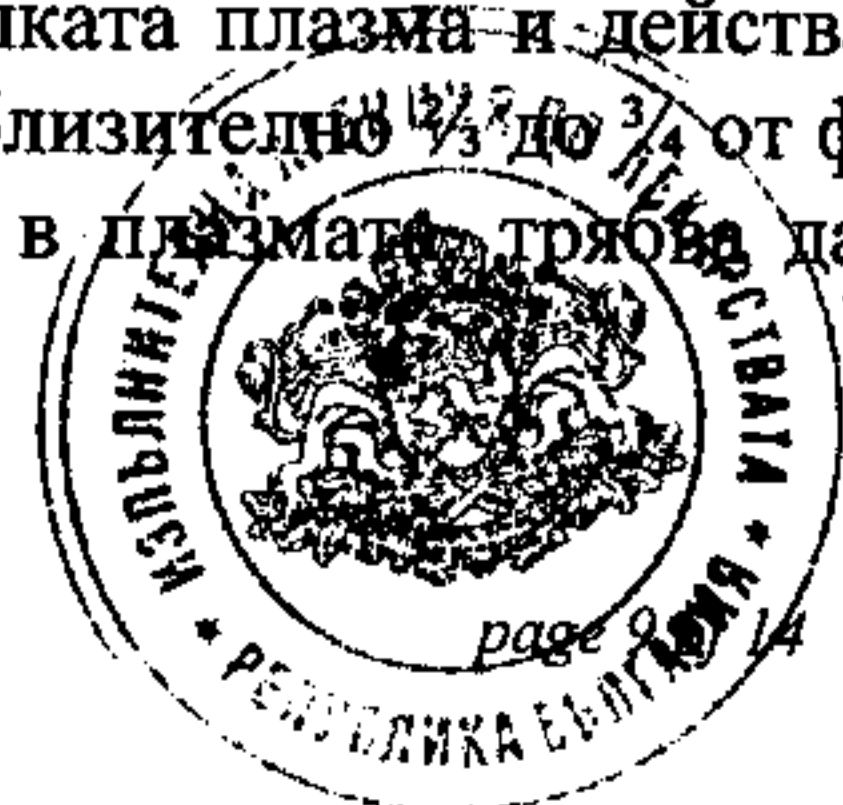
При пациенти с болест на фон Вилебранд 3 тип е било изчислено за VWF:RCo и VWF:Ag средно ниво на възстановяване от 68%, и 99% респективно. Тези нива съответстват на средно покачване в плазмата от 1,5 и 2,1% за приложена IU/kg телесно тегло. Следните резултати са наблюдавани при клинично проучване, включващо 8 пациента с болест на фон Вилебранд тип 3:

Параметър	Средно	Медиана	Ниво
Възстановяване %/IU/kg	VWF:RCo:1,5	1,5	1,2 – 2,2
AUC _{0-∞} (IU/mL * h)	VWF:RCo:13,6	15,3	5,9 – 19,1
Време на полуживот (h)	VWF:RCo:17,5	16,6	7,4 – 30,6
MRT (h)	VWF:RCo:23,2	23,3	10,2 – 37,1
Клирънс mL/h/kg	VWF:RCo:3,9	3,4	2,5 – 7,4

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 $\frac{1}{3}$ до $\frac{3}{4}$ от фактор VIII остава в циркулацията. Нивото на FVIII:C, достигнато в плазмата, трябва да бъде между 80-120% от очакваното FVIII:C.



FVIII:C 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 (еднотъпков коагулометричен анализ):

Параметър	Средно	SD
Възстановяване %/IU/kg	FVIII:C 2,04	1,15
AUC _{norm} % * h/IU/kg	FVIII:C 37,8	10,0
Време на полуживот (h)	FVIII:C 14,8	3,1
MRT (h)	FVIII:C 20,4	4,5
Клирънс mL/h/kg	FVIII:C 2,9	1,0

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Изследванията за токсичност с повтарящи се дози при животни не са приложими поради взаимодействието с образуващите се антитела срещу хетероложния човешки протеин.

Клиничният опит не показва наличие дори на намек за туморогенен и мутагенен ефект на човешките фактор VIII/фактор на фон Вилебранд.

ВИЛАТ съдържа следи от химикалите три(n-бутил)фосфат и октоксинол (тритон X-100), които се използват за солвент/детергентната (S/D) вирусна инактивация по време на производството. На базата на конвенционалните проучвания за токсичност с повтарящи се дози, генотоксичност и ембрио-фетално развитие, преклиничните данни не показват особен риск за хора.

6 Фармакологични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, глицин, сукроза, натриев цитрат и калциев хлорид, Растворители за инжекции с 0,1% полисорбат 80).



6.2 Физико-химични несъвместимости

ВИЛАТ 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 инфузионните системи.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на ВИЛАТ е 36 месеца.

Стабилността на получения разтвор е била определена за 12 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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах и разтворител за приготвяне на инжекционен разтвор.

Съдържание на опаковката:

ВИЛАТ 450, 450 IU фактор VIII и 400 IU фактор фон Вилебранд

1 опаковка съдържа:

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

1 флакон с разтворител (5 ml Вода за инжекции с 0,1% полисорбат 80) стъкло тип I със запушалка (хлорбутилов каучук) и капачка тип flip off.

1 опаковка с медицински изделия (1 спринцовка за еднократна употреба, 1 трансферен комплект [1 двувърха игла и 1 филтърна игла], 1 инфузионна система)

2 тампона с алкохол

ВИЛАТ 900, 900 IU фактор VIII и 800 IU фактор фон Вилебранд

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 (хлорбутилов каучук) и капачка тип flip off .

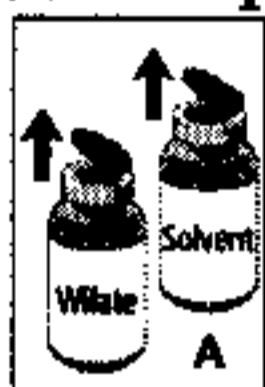
1 опаковка с медицински изделия (1 спринцовка за еднократна употреба, 1 трансферен комплект [1 двувърха игла и 1 филтърна игла], 1 инфузионна система)

2 тампона с алкохол

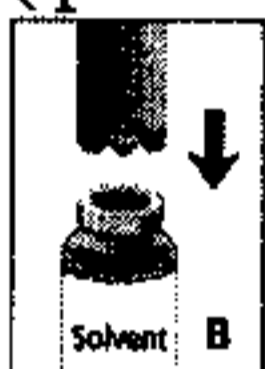
6.6 Инструкции за приготвяне на разтвора и унищожаване

1. Затоплете разтворителя и концентрата в затворени флакони при стайна температура. Поддържайте тази температура при разтварянето. Ако използвате топла водна баня за затоплянето, постарайте се водата да не влиза в контакт с гумената запушалка (не съдържаща латекс) или капачката на флакона. Температурата на водната баня не трябва да надвишава 37°C.

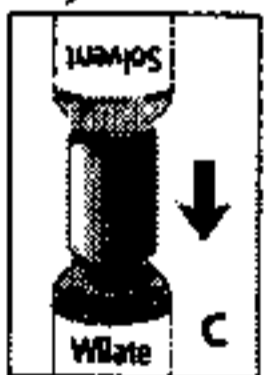
2. Отстранете капачките от флакона с концентрат и флакона с разтворител (фиг. А) и дезинфекцирайте гумените запушалки с тампона с алкохол.



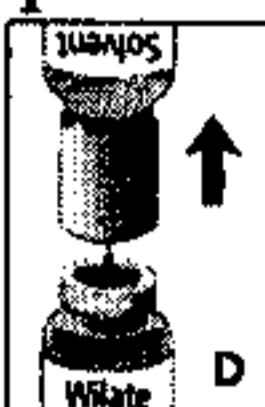
3. Поставете флакона с разтворител на гладка повърхност. Прикачете двувърхата игла с вълнообразния край към флакона с разтворител и натиснете надолу до където е възможно (фиг. В).



4. Поставете флакона с концентрат на гладка повърхност. Отстранете защитната капачка на двувърхата игла, като внимавате да не докосвате открития връх на иглата. Хванете флакона с разтворител с двувърхата игла надолу, бързо перфорирайте с иглата центъра на гумената капачка на флакона с концентрат и натиснете надолу докъдето е възможно (фиг. С). Вакуума във флакона с концентрат изтегля разтворителя.



5. Отстранете двувърхата игла заедно с празния флакон разтворител от флакона с концентрат (фиг. D). ВИЛАТ се разтваря бързо, поради което, само леко завъртете флакона.

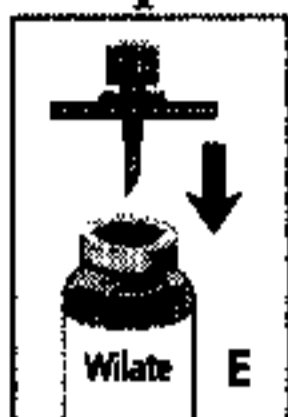


Разтворът е бистър до леко опалесцентен. Мътни разтвори или разтвори с видими частици не трябва да се използват.



Инжектиране:

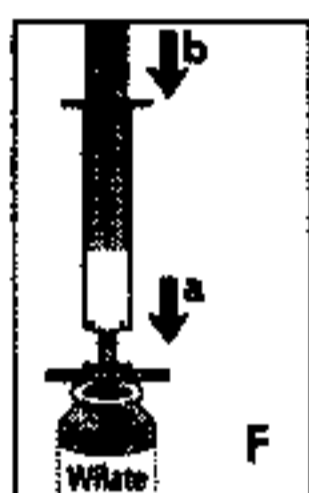
1. Отстранете защитната опаковка от филтърната игла и перфорирайте гумената капачка на флакона с концентрат (фиг. E).



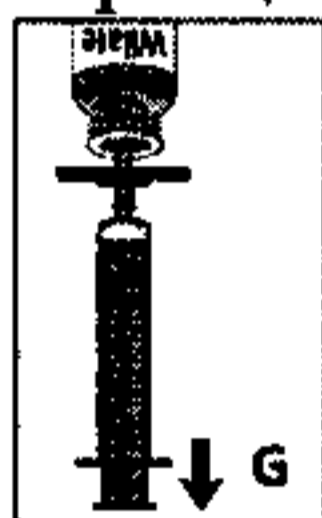
2. Изпълнете спринцовката с въздух като изтеглите буталото.

3. Отстранете капачката на филтърната игла и прикачете спринцовката към филтърната игла (фиг. Fa).

4. Инжектирайте въздуха във флакона (фиг. Fb).



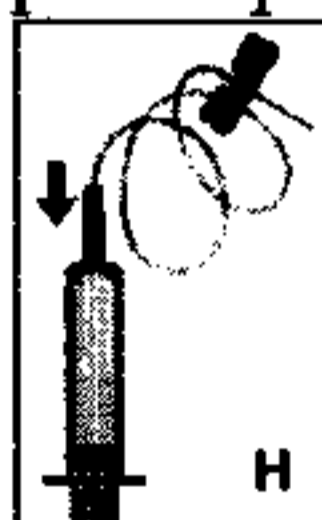
5. Обърнете флакона с прикачената спринцовка надолу и изтеглете разтвора в спринцовката (фиг. G).



6. Отделете спринцовката от филтърната игла.

7. Почистете определеното инжекционно място с напоения с алкохол тампон.

8. Прикачете игла тип „бътерфлай“ към спринцовката (фиг. H) и незабавно инжектирайте разтвора интравенозно. Инжекционна скорост: 2-3 ml на минута.



9. Ако пациента получава повече от един флакон с концентрат може да се използва същата игла тип „бътерфлай“. Спринцовката също може да се използва за прилагането на няколко флакона с концентрат. Винаги използвайте нова филтърна игла за изтеглянето на разтвора.

Неизползваният разтвор и използваните материали трябва да се изхвърлят съгласно регионалните изисквания.

7 **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Octapharma (IP) Ltd.
The Zenith Building 26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB, Великобритания

8 **РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

9 **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

10 **ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

19.11.2008

