

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Willfact 500 j.m., Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Willfact, 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., 2000 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (vWF) na fiolkę.

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

Przed dodaniem albuminy, aktywność swoista produktu Willfact. wynosi  $\geq 50$  j.m. vWF:RCo/mg białka.

Moc działania czynnika von Willebranda wyraża się w jednostkach międzynarodowych odpowiadających aktywności kofaktora rystocetyny (vWF:RCo) w odniesieniu do standardu międzynarodowego koncentratu czynnika von Willebranda.

Zawartość ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia (FVIII) w produkcie Willfact wynosi  $\leq 10$  j.m./100 j.m. vWF:RCo. Moc działania (j.m.) określa się na podstawie oznaczenia metodą chromogenną zgodną z Farmakopeą Europejską.

Substancja pomocnicza ze znanym działaniem:

Ten produkt leczniczy zawiera sól:

- Jedna fiolka z 5 ml (500 j.m.) Willfact zawiera 0,15 mmol (3,4 mg) sodu.
- Jedna fiolka z 10 ml (1000 j.m.) Willfact zawiera 0,3 mmol (6,9 mg) sodu.
- Jedna fiolka z 20 ml (2000 j.m.) Willfact 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.

Biały lub jasnożółty, w postaci proszku lub kruchej, zestalonej masy.

Rozpuszczalnik powinien być przezroczysty i bezbarwny.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Willfact jest wskazany do zapobiegania i leczenia krwotoków lub krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi u pacjentów z rozpoznaniem choroby von Willebranda, jeśli monoterapia desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczna lub przeciwwskazana.

Nie należy stosować produktu Willfact w leczeniu hemofilii A.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kurację 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 aktywności koagulacyjnej vWF:RCo > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C > 0,4 j.m./ml (40%).

Hemostaza jest nieskuteczna, jeśli aktywność koagulacyjna FVIII (FVIII:C) wynosi mniej niż 0,4 j.m./ml (40%). Po jedнокrotnym wstrzyknięciu vWF maksymalne zwiększenie aktywności FVIII:C nastąpi dopiero po co najmniej 6-12 godz. Pojedyncze podanie vWF nie wystarcza do uzyskania szybkiej normalizacji aktywności FVIII:C. Jeśli wyjściowa aktywność FVIII:C w osoczu znajduje się poniżej krytycznego poziomu, a konieczne jest szybkie uzyskanie hemostazy (np. zatamowanie krwotoku, ciężki uraz lub doraźne leczenie chirurgiczne), wówczas wraz z pierwszą dawką vWF należy podać produkt zawierający FVIII, aby odtworzyć aktywność FVIII:C zapewniającą hemostazę.

Jednak jeśli nie ma potrzeby uzyskania szybkiego wzrostu aktywności FVIII:C (np. leczenie chirurgiczne w trybie planowym) lub jeśli wyjściowa aktywność FVIII:C pozwala na uzyskanie hemostazy, lekarz może zrezygnować z podania FVIII wraz z pierwszym wstrzyknięciem vWF.

#### Rozpoczęcie leczenia

W leczeniu krwotoku lub ciężkiego urazu, pierwsza dawka produktu Willfact wynosi 40 do 80 j.m./kg, podawana w skojarzeniu z wymaganą ilością produktu zawierającego czynnik VIII. Wymaganą ilość czynnika VIII oznacza się na podstawie poziomu podstawowego FVIII:C w osoczu pacjenta, bezpośrednio przed interwencją lub możliwie jak najszybciej po wystąpieniu krwawienia lub ciężkiego urazu. W przypadku zabiegów chirurgicznych produkt należy podać na godzinę przed rozpoczęciem procedury.

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

Zabieg chirurgiczny w trybie planowym: produkt Willfact należy podać na 12-24 godz., a następnie ponownie na 1 godz. przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego. W takim przypadku nie ma potrzeby skojarzonego podawania FVIII, ponieważ na ogół aktywność endogennego FVIII:C osiąga krytyczną wartość 0,4 j.m./ml (40%) przed rozpoczęciem zabiegu. Wskazania należy jednak stosować indywidualnie w zależności od stanu pacjenta.

#### Kolejne wstrzyknięcia

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

#### Profilaktyka długoterminowa

Produkt Willfact można również stosować w długotrwałej profilaktyce. W takim przypadku dawkowanie ustala się indywidualnie. Stosowanie dawek produktu Willfact 40-60 j.m./kg mc. od dwóch do trzech razy w tygodniu zmniejsza liczbę incydentów krwotocznych.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych z badań klinicznych charakteryzujących odpowiedź na stosowanie produktu Willfact u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Udokumentowano jedynie pojedyncze przypadki stosowania produktu Willfact u dzieci poniżej 12 lat. W badaniach klinicznych nie udokumentowano stosowania produktu Willfact u pacjentów uprzednio nie leczonych vWF.

#### *Sposób podawania*

Produkt powinien być podawany drogą dożylną, z przepływem nie większym niż 4 ml/minutę.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **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 podawanie produktu FVIII z produktem zawierającym czynnik von Willebranda o niskiej zawartości FVIII.

#### Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów białkowych otrzymywanych z osocza i przeznaczonych do podawania dożylnego możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych lub nadwrażliwości. Podczas wstrzykiwania należy prowadzić ścisłą kontrolę i obserwację stanu pacjenta w kierunku jakichkolwiek objawów. Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach reakcji alergicznej, np. miejscowej lub uogólnionej pokrzywki, uczucia ucisku w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, niedociśnienia tętniczego i reakcji anafilaktycznej. Jeśli wystąpią te objawy,

należy natychmiast przerwać podawanie leku. Jeśli dojdzie do wstrząsu, należy stosować postępowanie przeciwwstrząsowe.

### 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 nieznanymi 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 jest zalecane, aby za każdym razem kiedy podaje się produkt Willfact pacjentowi, nazwa i numer serii produktu były zapisane, aby umożliwić połączenie imienia i nazwiska pacjenta oraz numeru serii.

### Powikłania zatorowo-zakrzepowe

Mogą wystąpić incydenty zakrzepowe, szczególnie jeśli wyniki badań klinicznych lub laboratoryjnych sugerują przynależność do grupy zwiększonego ryzyka. Z tego powodu u pacjentów należących do tej grupy należy prowadzić monitorowanie w kierunku wczesnych objawów zakrzepicy. Należy stosować profilaktykę żylnych powikłań zatorowo-zakrzepowych zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Lekarz stosujący preparat czynnika von Willebranda zawierający FVIII powinien pamiętać, że leczenie może powodować nadmierne zwiększenie aktywności FVIII:C. U pacjentów otrzymujących preparaty vWF zawierające FVIII należy monitorować stężenie FVIII:C w osoczu w celu uniknięcia nadmiernej aktywności FVIII:C w osoczu zwiększającej ryzyko incydentów zakrzepowych.

### Immunogenność

U pacjentów z chorobą von Willebranda (szczególnie typu 3) może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika von Willebranda. Jeśli nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności vWF:RCo w osoczu lub jeśli prawidłowa dawka nie pozwala na skuteczne opanowanie krwawienia, należy wykonać test 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.

### Substancja pomocnicza brana pod uwagę (zawartość sodu)

Ten produkt leczniczy zawiera sól. W przypadku podawania we wstrzyknięciu dawki większej niż 3300 j.m. (ponad 1 mmol sodu), ilość tę należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **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 embrionalny i płodowy lub rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy są niewystarczające dla oceny bezpieczeństwa stosowania.

Nie przeprowadzono badań w kontrolowanych warunkach klinicznych nad bezpieczeństwem 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 jeżeli jest to niezbędne.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (może występować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu wlewu, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, ospałość, nudności, niepokój, przyspieszona praca serca (częstoskurcz), ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwowano niezbyt często, niekiedy mogą się nasilać i prowadzić do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym).

Rzadko obserwowano gorączkę.

U pacjentów z chorobą von Willebranda, szczególnie typu 3, bardzo rzadko może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika von Willebranda. Należy uważnie kontrolować pacjentów leczonych czynnika von Willebranda w kierunku rozwoju inhibitorów, stosując odpowiednią obserwację kliniczną i wykonując badania laboratoryjne. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się w postaci nieodpowiedniej odpowiedzi klinicznej. Przeciwciała takie tracą się i wykazują bliski związek z reakcjami anafilaktycznymi. We wszystkich tego rodzaju przypadkach zaleca się konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Dlatego, pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, należy zbadać na obecność inhibitorów.

Po przywróceniu prawidłowego poziomu vWF w określonych grupach wysokiego ryzyka należy prowadzić obserwację w kierunku wczesnych objawów zakrzepicy lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz profilaktykę powikłań zatorowo-zakrzepowych zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Ryzyko incydentów zakrzepowych może być zwiększone u pacjentów otrzymujących preparaty czynnika von Willebranda zawierające FVIII, jeśli aktywność FVIII:C w osoczu jest długotrwale zwiększona.

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabela poniżej została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz zalecane terminy).

Częstość występowania oceniano według następujących kryteriów: 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  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów inarządów zgodna z systemem MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstotliwość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne. Mogące niekiedy ulegać progresji do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (łącznie ze wstrząsem).	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, mrowienie, ospałość	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Przyspieszona praca serca (częstoskurcz)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego, uderzenia gorąca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Świszczący oddech	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, uogólniona pokrzywka, pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie pieczenia i klucia w miejscu wlewu, dreszcze, ucisk w klatce piersiowej Gorączka	Niezbyt często Rzadko
Badania diagnostyczne	Przeciwciała neutralizujące przeciwko vWF (inhibitory czynnika von Willebranda)	Bardzo rzadko

#### 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 do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 02-222 Warszawa, Al. Jerozolimskie 181C

tel + 48 22 49 21 301

faks + 48 22 49 21 309

e-mail [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przedawkowania produktu Willfact.

W przypadku znacznego przedawkowania mogą wystąpić epizody choroby zakrzepowo-zatorowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne: czynnik von Willebranda  
Kod ATC: B02BD10

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 za pośrednictwem dwóch mechanizmów działania:

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

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na podstawie badania farmakokinetycznego produktu Willfact w grupie 8 pacjentów z chorobą von Willebranda typu III dla vWF:RCo stwierdzono, że:

- Średnia wartość  $AUC_{0-\infty}$  wynosi 3444 j.m. h/dl po podaniu pojedynczej dawki 100 j.m./kg produktu Willfact.
- Szczytowe stężenie w osoczu występuje w okresie od 30 min do 1 godz. po wstrzyknięciu.
- Średnia wartość odzysku wstrzykiwanego preparatu wynosi 2,1 [j.m./dl]/[j.m./kg mc.].
- Okres półtrwania wynosi 8-14 godz. (średnio 12 godz.).
- Średni klirens wynosi 3,0 ml/h/kg.

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

Zwiększenie aktywności FVIII stopniowo narasta i powraca do wartości prawidłowej po 6-12 godz. Aktywność FVIII zwiększa się średnio o 6% (j.m./dl) na godzinę. Tak więc np. u pacjentów z wyjściową aktywnością FVIII:C <5% (j.m./dl), po 6 godz. od wstrzyknięcia aktywność FVIII:C zwiększa się do około 40% (j.m./dl) i utrzymuje się przez ponad 24 godz.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Na podstawie kilku badań przedklinicznych na modelach zwierzęcych nie uzyskano dowodów na działania toksyczne produktu Willfact poza efektem immunogennym ludzkich białek u zwierząt laboratoryjnych. Badanie toksyczności po podaniu powtarzanych dawek jest praktycznie niemożliwe ze względu na tworzenie przeciwciał zwierzęcych przeciwko białkom heterologicznym.

Dane przedkliniczne wskazują, że produkt Willfact nie powoduje działania mutagennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:

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

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

Należy stosować wyłącznie licencjonowane, polipropylenowe zestawy do mieszania. 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. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

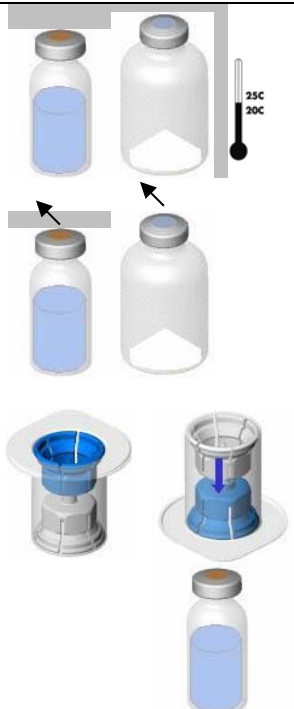
#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

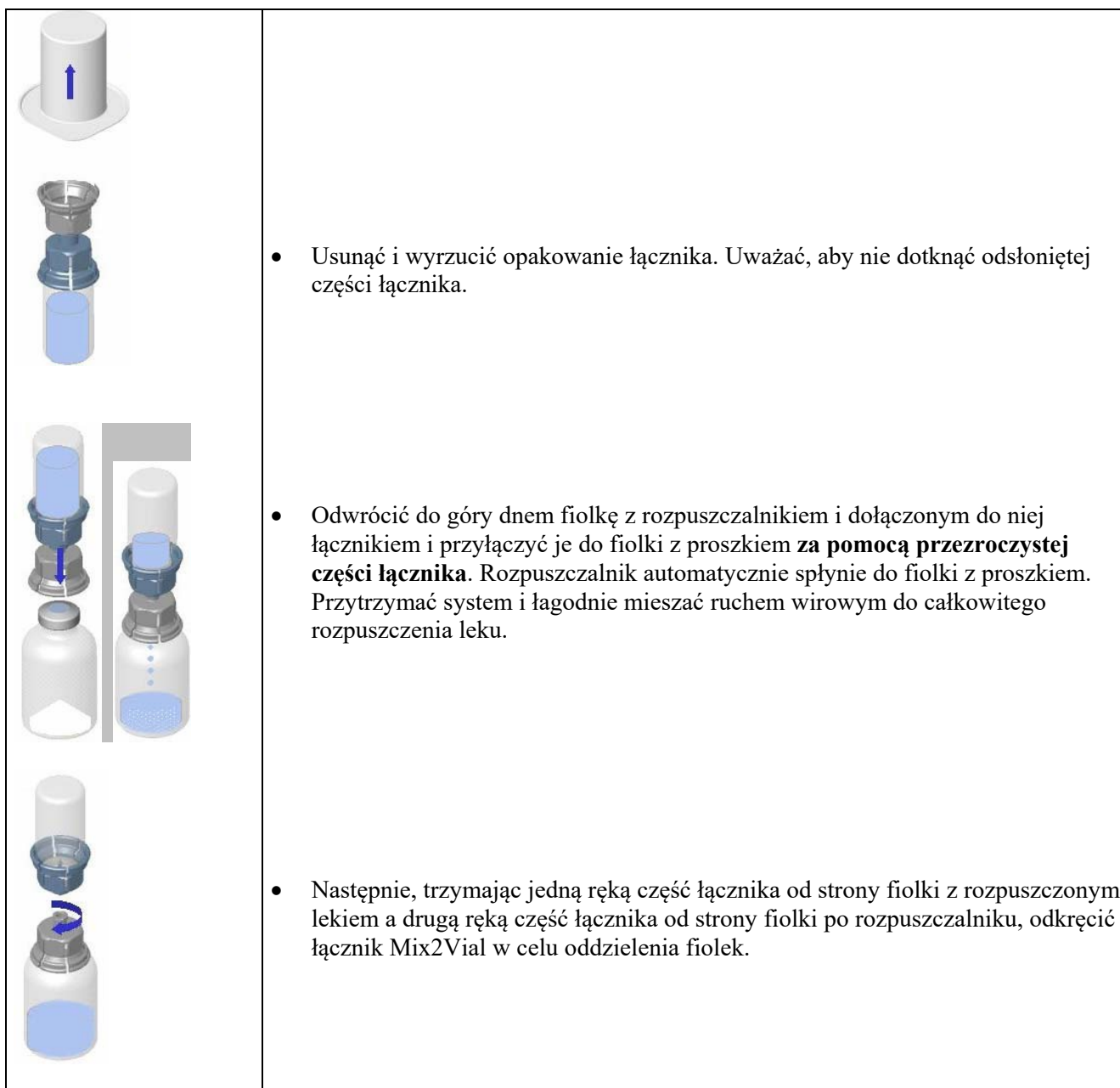
1 opakowanie zawiera: proszek w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z gumy bromobutylovej, rozpuszczalnik w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z gumy chlorobutylovej (5 ml i 20 ml) / bromobutylovej (10 ml) oraz system do rekonstytucji.

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

*Przygotowanie:*

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

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ogrzać obie fiolki (proszek i rozpuszczalnik) do temperatury nie wyższej niż 25°C.</li><li>• Zdjąć zatyczkę z fiolki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) i z fiolki z proszkiem.</li><li>• Odkazić powierzchnie obu korków.</li><li>• Usunąć wieczko z opakowania zawierającego łącznik Mix2Vial. Bez wyjmowania łącznika z jego opakowania, przyłączyć <b>niebieski koniec łącznika Mix2Vial</b> do korka fiolki z rozpuszczalnikiem.</li></ul>
---	--



- Usunąć i wyrzucić opakowanie łącznika. Uważać, aby nie dotknąć odsłoniętej części łącznika.

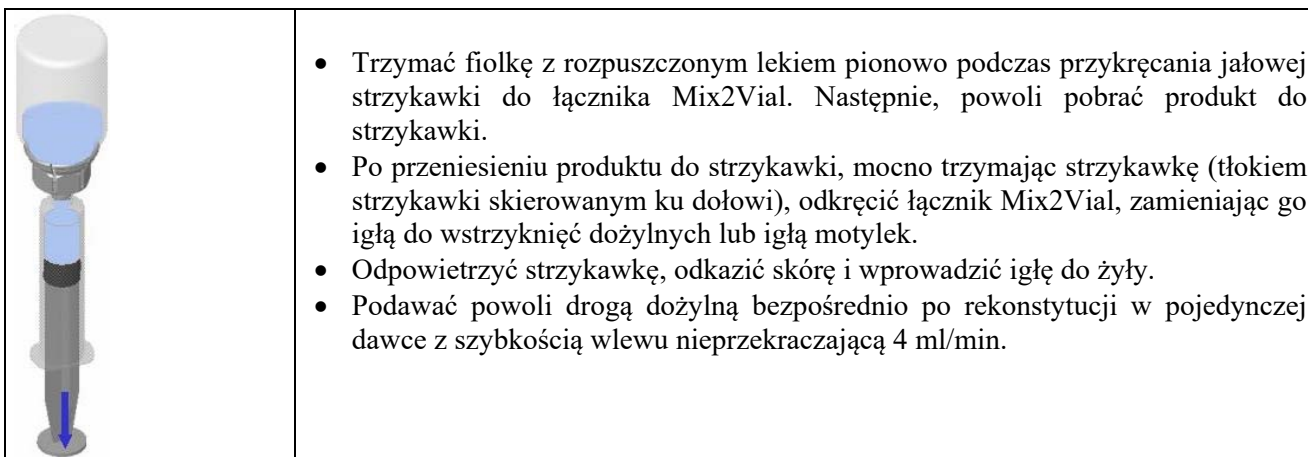
- Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączyć do niej łącznikiem i przyłączyć je do fiołki z proszkiem **za pomocą przezroczystej części łącznika**. Rozpuszczalnik automatycznie spłynie do fiołki z proszkiem. Przytrzymać system i łagodnie mieszać ruchem wirowym do całkowitego rozpuszczenia leku.

- Następnie, trzymając jedną ręką część łącznika od strony fiołki z rozpuszczonym lekiem a drugą ręką część łącznika od strony fiołki po rozpuszczalniku, odkręcić łącznik Mix2Vial w celu oddzielenia fiołek.

Proszek na ogół rozpuszcza się natychmiast, w czasie krótszym niż 10 min.

Powstały roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółtawy.

*Dawkowanie:*



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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

28315/0005, 28315/0006, 28315/0007

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / 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.)

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**