

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilate 500, 500 UI FVW / 500 UI FVIII pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Wilate 1000, 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Wilate se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Fiecare flacon conține nominal factor von Willebrand uman (FVW) 500 UI/1000 UI și factor de coagulare uman VIII 500 UI/1000 UI.

Medicamentul conține factor von Willebrand uman aproximativ 100 UI/ml, atunci când este reconstituit cu 5 ml/10 ml apă pentru preparate injectabile cu 0,1% polisorbit 80.

Activitatea specifică a Wilate este ≥ 67 UI FVW:RCo/mg proteină.

Potența FVW (UI) se măsoară conform activității co-factorului ristocetină (FVW:RCo) comparat cu standardul internațional pentru concentratul de factor von Willebrand (OMS).

Medicamentul conține factor de coagulare uman VIII aproximativ 100 UI/ml, atunci când este reconstituit cu 5 ml/10 ml apă pentru preparate injectabile cu 0,1% polisorbit 80.

Potența (UI) este determinată utilizând testul cromogenic al Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a Wilate este ≥ 67 UI FVIII:C/mg proteină.

Produs din plasmă de la donatori umani.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Wilate 500: sodiu 11,7 mg per ml soluție reconstituită (sodiu 58,7 mg per flacon).

Wilate 1000: sodiu 11,7 mg sodiu per ml soluție reconstituită (sodiu 117,3 mg per flacon).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere uscată prin congelare de culoare albă sau galben deschis sau masă solidă friabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boala Von Willebrand (BVW)

Profilaxia și tratamentul hemoragiei sau sângerării în cazul intervențiilor chirurgicale la pacienții cu boala von Willebrand (BVW), atunci când tratamentul în monoterapie cu desmopresină (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.

Hemofilie A

Tratamentul și profilaxia sângerării la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare. Medicamentul este de unică folosință, astfel încât trebuie administrat întregul conținut al flaconului. În cazul în care mai rămâne o cantitate de medicament, aceasta trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Boala Von Willebrand (BVW)

Raportul dintre FVW:RCo și FVIII:C este 1:1. În general, 1 UI/kg MC de FVW:RCo și FVIII:C crește concentrația plasmatică cu 1,5-2% din activitatea normală pentru proteina respectivă. De regulă, pentru a obține hemostaza corespunzătoare, sunt necesare aproximativ 20 - 50 UI Wilate/kg. Această cantitate va crește concentrațiile plasmatice ale FVW:RCo și FVIII:C ale pacienților cu aproximativ 30 - 100%.

Poate fi necesară o doză inițială de 50 - 80 UI Wilate/kg, în special în cazul pacienților cu BVW tip 3, în cadrul căreia menținerea unor concentrații plasmatice corespunzătoare poate necesita doze mai mari decât în cazul altor tipuri de BVW.

Copii și adolescenți

Nu există suficiente date, pentru a putea permite recomandarea utilizării medicamentului Wilate la copii sub 6 ani.

Prevenirea hemoragiei în cazul intervențiilor chirurgicale sau al traumelor severe:

Pentru prevenirea sângerării în cazul intervențiilor chirurgicale, Wilate trebuie administrat cu 1-2 ore înainte de a începe procedura chirurgicală. Trebuie atinse concentrații plasmatice de VWF:RCo \geq 60 UI/dl (\geq 60%) și concentrații plasmatice de FVIII:C \geq 40 UI/dl (\geq 40%).

O doză corespunzătoare trebuie re-administrată la interval de 12-24 ore de tratament. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, tipul și severitatea sângerării, precum și de ambele concentrații plasmatice ale FVW:RCo și FVIII:C.

În cazul pacienților tratați cu medicamente care conțin FVW și FVIII, concentrațiile plasmatice de FVIII:C trebuie monitorizate, pentru a identifica concentrațiile plasmatice FVIII:C excesiv crescute în mod susținut, care pot crește riscul de apariție a evenimentelor trombotice, în special la pacienții cu factori de risc clinici sau paraclinici cunoscuți. În cazul în care se observă concentrații plasmatice excesiv crescute de FVIII:C, trebuie luată în considerare reducerea dozelor și/sau prelungirea intervalului dintre administrarea dozelor sau folosirea medicamentelor cu VWF și conținut mic de FVIII.

Profilaxie:

În cazul pacienților cu BVW, pentru profilaxia pe termen lung împotriva sângerărilor, trebuie administrate doze de 20-40 UI/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână. În unele cazuri, cum sunt pacienții cu sângerări gastro-intestinale, pot fi necesare doze mai mari.

Hemofilie A

Monitorizarea tratamentului

Pe durata tratamentului, se recomandă determinarea adecvată a nivelurilor de factor VIII, pentru a ghida doza ce urmează a fi administrată și frecvența perfuziilor repetate. Răspunsul pacienților poate

varia în mod individual la tratamentul cu factor VIII, demonstrând timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferite. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare în cazul pacienților subponderali sau supraponderali. În cazul intervențiilor chirurgicale majore în special, monitorizarea precisă a terapiei de substituție cu ajutorul analizelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII) este indispensabilă.

Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și intensitatea sângerării precum și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), conform cu standardul curent al OMS în materie de concentrate pentru medicamentele care conțin factor VIII.

Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată ca procent (referitor la plasma umană normală) sau de preferat în unități internaționale (referitor la un Standard Internațional pentru activitatea factorului VIII în plasmă).

1 unitate internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratamentul de necesitate:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 unitate internațională (UI) de factor VIII per kg greutate corporală crește concentrația plasmatică cu 1,5 până la 2% comparativ cu activitatea normală. Doza necesară este stabilită prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = Greutate corporală (kg) x creștere dorită a factorului VIII (%) (UI/dl) x 0,5 UI/kg

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența administrării trebuie să fie determinate întotdeauna de eficacitatea clinică, pentru fiecare pacient în parte. În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub activitatea plasmatică normală la concentrația dată (în % referitor la plasma umană normală sau UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Următorul tabel poate fi utilizat ca ghid pentru doze în cazul episoadelor de sângerare și intervențiilor chirurgicale:

Gradul hemoragiei/Tip de intervenție chirurgicală	Concentrație plasmatică necesară de factor VIII (%) (UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemoragie		
Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală	20 – 40	Se repetă la intervale de 12 până la 24 ore. Cel puțin 1 zi, până când episodul de sângerare indicat prin durere este remis sau intervine vindecarea
Hemartroză extinsă, sângerare musculară sau hematom	30 – 60	Se repetă administrarea la intervale de 12 până la 24 ore timp de 3 până la 4 zile sau mai mult, până ce durerea și infirmitatea acută sunt soluționate.
Hemoragii care pot pune viața în pericol	60 – 100	Se repetă administrarea la intervale de 8 până la 24 ore, până ce amenințarea trece
Intervenții chirurgicale		

Gradul hemoragiei/Tip de intervenție chirurgicală	Concentrație plasmatică necesară de factor VIII (%) (UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore)/Durata terapiei (zile)
Intervenții chirurgicale minore incluzând extracții dentare	30 – 60	La intervale de 24 ore, cel puțin 1 zi, până la vindecare
Intervenții chirurgicale majore	80 – 100 (pre- și post-operator)	Se repetă administrarea la intervale de 8 până la 24 ore, până la vindecarea corespunzătoare a cicatricei, apoi terapie timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține o activitate a factorului VIII de 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxie:

La pacienții cu hemofilie A severă, în profilaxia de lungă durată împotriva sângerărilor, dozele uzuale sunt de 20 - 40 UI factor VIII per kg greutate corporală, la intervale de 2 până la 3 zile. În anumite cazuri, în special în cazul pacienților mai tineri, pot fi necesare intervale mai mici între administrări sau doze mai mari.

Perfuzare continuă:

Înainte de intervențiile chirurgicale, trebuie efectuată o analiză farmacocinetică, pentru a obține o estimare a clearance-ului. Viteza de perfuzare inițială poate fi calculată astfel:

Viteza de perfuzare (UI/kg și oră) = Clearance (ml/kg și oră) x concentrația plasmatică la starea de echilibru dorită (UI/ml)

După perioada inițială de perfuzare continuă de 24 ore, clearance-ul trebuie calculat din nou, zilnic, utilizând ecuația de mai sus, în funcție de concentrația la starea de echilibru măsurată și de viteza de perfuzare cunoscută.

Copii și adolescenți

Nu există date suficiente pentru a recomanda utilizarea Wilate la copii cu vârsta sub 6 ani, diagnosticați cu hemofilie de tip A.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Debitul de injecție sau de perfuzare nu trebuie să depășească 2-3 ml pe minut.

Pentru instrucțiunile referitoare la reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Hipersensibilitate

Medicamentul Wilate poate cauza reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Medicamentul conține urme de proteine de natură umană, altele decât factorul VIII. În cazul în care apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie să întrerupă imediat administrarea și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați despre semnele inițiale de reacții de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie să fie respectate standardele medicale curente pentru tratamentul șocului.

Agenti transmisibili

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor obținute din sânge uman sau plasmă includ selectarea donatorilor, screening al fiecărei probe recoltate și al rezervelor de plasmă pentru markerii infecțioși specifici și includerea în procesul de producție a procedurilor validate pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente preparate din sânge uman sau plasmă, nu se poate exclude în totalitate posibilitatea transmiterii unor microorganisme infecțioase. Același lucru este valabil și pentru virusurile nou-apărute sau necunoscute și alte microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) precum și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA). Măsurile luate pot avea valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum este parvovirusul B19.

Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecție fetală) și la persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu anemie hemolitică).

Vaccinarea corespunzătoare (anti-hepatită A și B) trebuie luată în considerare în cazul pacienților tratați cu regularitate/în mod repetat cu concentrate derivate din plasmă umană care conțin FVW/factor VIII.

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când este administrat Wilate unui pacient, să fie înregistrate denumirea și numărul lotului medicamentului, pentru a păstra o legătură între pacient și numărul lotului medicamentului.

Boala Von Willebrand (BVW)

Evenimente tromboembolice

În momentul utilizării unui medicament cu FVW care conține și FVIII, medicul curant trebuie să știe că tratamentul continuu poate duce la o creștere excesivă a FVIII:C. În cazul pacienților tratați cu medicamente cu FVW care conțin și FVIII, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale FVIII:C, pentru a evita concentrațiile plasmatice ale FVIII:C excesiv crescute în mod susținut, care pot determina creșterea riscului de apariție a evenimentelor trombotice.

Există riscul apariției evenimentelor trombotice în momentul utilizării medicamentelor cu FVW care conțin și FVIII, în special în cazul pacienților cu factori de risc clinici sau paraclinici cunoscuți. Ca urmare, pacienții cu risc trebuie monitorizați pentru a depista primele semne de tromboză. Trebuie instituită profilaxia împotriva tromboemboliei venoase, conform recomandărilor curente.

Inhibitori

Pacienții cu BVW, în special de tip 3, pot dezvolta anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva FVW. În cazul în care nu sunt atinse valorile anticipate de activitate a FVW:RCo în plasmă sau în cazul în care sângerarea nu este controlată prin administrarea unei doze corespunzătoare, se va efectua un test care să stabilească dacă există un inhibitor al FVW. În cazul pacienților cu titruri mari de inhibitori, terapia cu FVW poate să nu fie eficientă și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Abordarea terapeutică a acestor pacienți trebuie efectuată de către medici cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări hemostatice.

Hemofilia A

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilia A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii pro-coagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 zile de expunere dar continuă pe tot parcursul vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factorul VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice.

Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilia și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular preexistenți, terapia de substituție cu factor VIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul de complicații legate de DAVC, inclusiv infecții locale, bacteriemie și tromboza zonei cateterului.

Acest medicament conține sodiu până la 58,7 mg pentru un flacon care conține FVW 500 UI și FVIII 500 UI, și poate conține până la 117,3 mg pentru un flacon care conține FVW 1000 UI și FVIII 1000 UI, echivalentul a 2,94% și respectiv 5,87% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți

Avertizările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni ale factorului uman de coagulare VIII cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animale cu FVW/factor VIII cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Boala Von Willebrand (BVW)

Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul gravidelor sau al femeilor care alăptează.

Wilate trebuie administrat gravidelor sau femeilor care alăptează cu deficit de FVW numai dacă este absolut necesar, luând în considerare faptul că administrarea determină un risc crescut de evenimente hemoragice la aceste paciente.

Hemofilia A

Întrucât apariția hemofiliei A la femei este rară, nu există experiență referitoare la tratamentul în timpul sarcinii și al alăptării. Ca urmare, Wilate trebuie utilizat în timpul sarcinii și al alăptării numai dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul Wilate nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul datelor referitoare la siguranța în utilizare

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul de perfuzare, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, dispnee, furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate rar, iar în anumite cazuri pot evolua până la anafilaxie severă (incluzând șoc).

Boala Von Willebrand (BVW)

Pacienții cu BVW, în special de tip 3, pot dezvolta foarte rar anticorpi neutralizanți împotriva FVW. Apariția unor asemenea inhibitori, se va manifesta ca un răspuns clinic necorespunzător. Apariția acestor anticorpi este asociată cu apariția reacțiilor anafilactice. Ca urmare, pacienții care prezintă reacții anafilactice trebuie evaluați, pentru a depista prezența unui inhibitor.

În toate aceste cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

Există riscul apariției evenimentelor trombotice, în special la pacienții cu factori de risc clinici sau paraclinici cunoscuți. Trebuie instituită profilaxia împotriva tromboemboliei venoase, conform recomandărilor curente.

În cazul pacienților tratați cu medicamente cu FVW care conțin și FVIII, cu concentrații plasmatice ale FVIII:C excesiv crescute în mod susținut, poate exista riscul de creștere a incidenței evenimentelor trombotice.

Hemofilie A

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu Wilate vezi pct. 5.1. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie. Pentru informații cu privire la siguranță, referitoare la transmiterea agenților patogeni, vezi punctul 4.4.

Tabelul reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă un rezumat al reacțiilor adverse observate în studiile clinice, în studiile de siguranță după punerea pe piață și provenite din surse de după punerea pe piață, clasificate conform cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (SOC), termenii preferați (TP) și frecvență.

Frecvența de apariție a fost evaluată conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru reacțiile adverse raportate spontan de după punerea pe piață, frecvența raportării este clasificată ca necunoscută.

Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme (SOC)	Reacția adversă	Frecvența	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	mai puțin frecvente	
	Șoc anafilactic	foarte rare	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	mai puțin frecvente	
	Durere toracică	necunoscută	
Tulburări hematologice și limfatice	inhibare a factorului VIII	mai puțin frecvente (PTA)* foarte frecvente (PNA)*	
	inhibare a factorului Von Willebrand	foarte rar	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	necunoscută	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	necunoscută	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie	necunoscută	

*Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin factor VIII, care au inclus pacienți cu hemofilia A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru descrierea reacțiilor adverse selectate, vezi punctul 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate simptome de supradozaj cu FVW sau factor VIII uman. În caz de supradozaj marcat pot să apară evenimente tromboembolice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori ai coagulării sanguine, factor Von Willebrand și factor de coagulare VIII în combinație, codul ATC: B02BD06

Boala Von Willebrand (BVW)

FVW (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane și are același mod de acțiune ca și FVW endogen.

Administrarea de FVW permite corectarea tulburărilor hemostatice pe care le prezintă pacienții cu deficit de FVW (BVW) la două niveluri:

- FVW restabilește adeziunea trombocitelor la nivelul subendoteliului vascular, la locul leziunii vasculare (întrucât se leagă atât de subendoteliul vascular, cât și de membrana trombocitelor), asigurând hemostaza primară, după cum o arată scurtarea timpului de sângerare. Acest efect survine imediat și se știe că depinde, în mare măsură, de nivelul de polimerizare a proteinei;
- FVW determină corectarea tardivă a deficitului asociat de factor VIII. Administrat intravenos, FVW leagă factorul VIII endogen (care este produs în mod normal de către pacient) și, stabilizând acest factor, evită degradarea rapidă a acestuia.

Din această cauză, după prima perfuzare, administrarea de FVW pur (medicament cu FVW cu concentrație mică de factor VIII) restabilește valoarea normală a concentrației plasmatice a FVIII:C, ca efect secundar.

Administrarea unui medicament cu FVW care conține și factor VIII restabilește valoarea normală a concentrației plasmatice a FVIII:C imediat după prima perfuzare.

Pe lângă rolul său ca proteină de protecție a factorului VIII, FVW mediază adeziunea trombocitelor la locul de deteriorare vasculară și joacă un rol în agregarea trombocitelor.

Hemofilia A

Complexul de factor VIII/factor Von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor Von Willebrand) cu diferite funcții fiziologice. Când este administrat unui pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul Von Willebrand în circulația pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un co-factor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Apoi, trombina convertește fibrinogenul în fibrină, putându-se forma un cheag.

Hemofilia A este o tulburare de coagulare a sângelui ereditară, sex-linkată, determinată de valorile mici ale concentrațiilor plasmatice de FVIII:C și provoacă sângerare profuză la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne în mod spontan sau ca rezultat al a unei traume accidentale sau chirurgicale. Cu ajutorul terapiei de substituție, concentrațiile plasmatice ale factorului VIII cresc, permițând corectarea temporară a deficitului de factor VIII și corectarea tendințelor de sângerare.

De reținut că rata anuală de sângerare (RAS) nu este comparabilă între concentrate de factori diferiți și între studii clinice diferite.

În plus față de rolul său ca proteină care protejează factorul VIII, factorul Von Willebrand mediază adeziunea trombocitară la zonele de leziune vasculară și joacă un rol în agregarea plachetară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Boala Von Willebrand (BVW)

FVW (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane și are același mod de acțiune ca și FVW endogen.

Pe baza analizei a trei studii de farmacocinetică incluzând 24 pacienți evaluați, cu toate tipurile de BVW, s-au observat următoarele rezultate :

Parametru	Toate tipurile de BVW					BVW tip 1					BVW tip 2					BVW tip 3				
	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max
Recuperare (%/UI/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

Parametru	Toate tipurile de BVW				BVW tip 1				BVW tip 2				BVW tip 3							
	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max	N	Medie	DS	Min	Max
ASC (0-inf) (oră *%)	2 3	1981	960	593	483 1	2	2062	510	170 1	242 3	5	2971	138 3	151 1	483 1	1 6	1662	622	593	260 6
Timp de înjumătățire plasmatică (ore)	2 4	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	1 7	18	6,2	7,4	30,5
TMR (ore)	2 4	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	1 7	24,7	8,5	10,1	37,7
Clearance ml/ kg și oră	2 4	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	1 7	3,76	1,69	1,83	7,41

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; TMR = timp mediu de rezidență; DS = deviație standard

Hemofilia A

Factorul VIII (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane și are același mod de acțiune ca și factorul VIII endogen. După administrarea medicamentului, aproximativ două treimi până la trei sferturi din cantitatea de factor VIII rămân în circulație. Activitatea factorului VIII atinsă în plasmă trebuie să fie între 80-120% din valoarea estimată a activității factorului VIII.

Activitatea plasmatică a factorului VIII:C scade exponențial bifazic. În faza inițială, distribuția dintre compartimentul intravascular și alte compartimente (lichide ale organismului) are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3 până la 6 ore. În următoarea fază, mai lentă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 8 până la 18 ore, cu o medie de 15 ore. Acest lucru corespunde timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare real, fiziologic.

Următoarele rezultate au fost observate într-un studiu clinic incluzând 12 pacienți (metoda cromogenică, teste prin determinare dublă):

Parametru	Evaluare inițială		Evaluare la 6 luni	
	Medie	DS	Medie	DS
Recuperare (%/UI/kg)	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
ASC norm % * oră /UI/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Timp de înjumătățire plasmatică (ore)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
TMR (ore)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Clearance ml/ kg și oră	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; TMR = timp mediu de rezidență; DS = deviație standard

5.3 Date preclinice de siguranță

FVW și FVIII din compoziția Wilate sunt constituenți normali ai plasmei umane și acționează ca și FVW/FVIII endogeni.

Studii convenționale la animale privind siguranța utilizării acestor medicamente nu ar aduce informații suplimentare celor deja existente pe baza experienței clinice, de aceea nu sunt necesare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorură de sodiu
Glicină
Zahăr
Citrat de sodiu
Clorură de calciu

Solvent

Apă pentru preparate injectabile cu 0,1% polisorbit 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie utilizat simultan cu alte medicamente cu administrare intravenoasă în același dispozitiv de perfuzare.

Trebuie să fie utilizate numai dispozitivele de injectare/perfuzare furnizate, întrucât tratamentul poate eșua ca urmare a adsorbției factorului VIII/factorului Von Willebrand pe suprafețele interne ale anumitor dispozitive de injectare/perfuzare.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 4 ore la temperatura camerei (maxim +25°C). Cu toate acestea, pentru a evita contaminarea microbiană, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele cu pulbere și solvent la frigider (2°C - 8°C).

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină. A nu se congela.

Medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (maxim +25°C) timp de 2 luni. În acest caz, perioada de valabilitate expiră la 2 luni de la data la care medicamentul a fost scos din frigider pentru prima dată. Noua perioadă de valabilitate poate fi notată de către pacient pe cutie. Soluția reconstituită trebuie utilizată pentru o singură administrare. Orice cantitate de soluție rămasă trebuie eliminată.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimea ambalajului:

Wilate 500 500 UI FVW/500 UI FVIII pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 cutie conține:

- 1 flacon cu pulbere, din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu o capsă din aluminiu,
- 1 flacon cu solvent (5 ml apă pentru preparate injectabile cu 0,1 % polisorbit 80), din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc halobutilic și sigilat cu o capsă din aluminiu,

1 cutie conține:

- 1 set de dispozitive de administrare intravenoasă (1 set de transfer, 1 set de perfuzare, 1 seringă de unică folosință)
- 2 tampoane cu alcool medicinal.

Wilate 1000 1000 UI FVW/1000 UI FVIII pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 cutie conține:

- 1 flacon cu pulbere, din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic și sigilat cu o capsă din aluminiu,
- 1 flacon cu solvent (10 ml apă pentru preparate injectabile cu 0,1 % polisorbitat 80), din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc halobutlic și sigilat cu o capsă din aluminiu,

1 cutie conține:

- 1 set de dispozitive de administrare intravenoasă (1 set de transfer, 1 set de perfuzare, 1 seringă de unică folosință)
- 2 tampoane cu alcool medicinal.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Citiți toate instrucțiunile și urmați-le cu atenție!
- A nu se administra Wilate după termenul de expirare afișat pe ambalaj.
- În timpul procedurilor descrise mai jos trebuie menținute condițiile aseptice!
- Medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru particule și modificări de culoare, anterior administrării.
- Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. A nu se utiliza soluția dacă este tulbure sau prezintă depuneri.
- A se utiliza imediat soluția preparată pentru a preveni contaminarea microbiană.
- A se utiliza numai setul de perfuzare furnizat. Utilizarea altor echipamente de injectare/perfuzare poate genera riscuri suplimentare și eșecul tratamentului.

Instrucțiuni pentru prepararea soluției:

1. A nu se utiliza medicamentul imediat după ce este scos din frigider. A se lăsa solventul și pulberea din flacoanele sigilate să ajungă la temperatura camerei.

2. Se înlătură capacul detașabil al celor două flacoane și se șterg dopurile din cauciuc cu unul din tampoanele cu alcool medicinal furnizate.

3. Setul de transfer este descris în Fig.1. Se așează flaconul cu solvent pe o suprafață plană și se ține ferm. Se ia setul de transfer și se întoarce cu partea de sus în jos. Se poziționează adaptorul albastru al setului de transfer deasupra flaconului cu solvent și se apasă cu fermitate în jos, până când acesta se fixează pe poziție cu un clic. (Fig. 2 + 3). A nu se răsuci în timpul atașării.

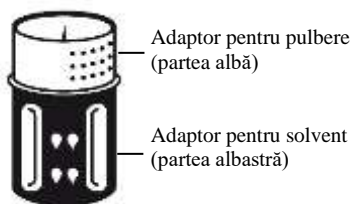


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plană și se ține ferm. Se lasă flaconul cu solvent cu setul de transfer atașat și se întoarce cu partea de sus în jos. Se poziționează partea albă deasupra flaconului cu pulbere și se apasă cu fermitate în jos, până când acesta se fixează pe poziție cu un clic (Fig. 4). A nu se răsuca în timpul atașării. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.

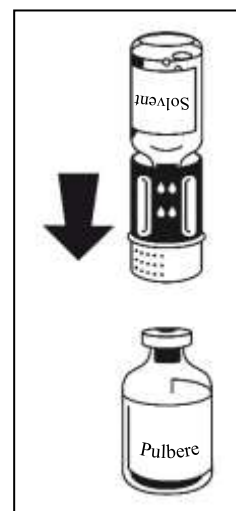


Fig. 4

5. Cu amândouă flacoanele încă atașate, se răsucesce ușor, până când medicamentul este dizolvat. Dizolvarea este completă în mai puțin de 10 minute la temperatura camerei. O ușoară spumificare poate să apară în timpul preparării. Se deșurubează setul de transfer în două părți (Fig. 5). Spuma va dispărea.

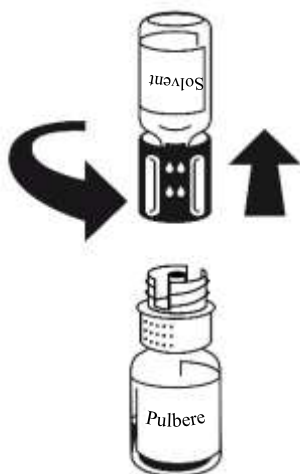


Fig. 5

s

Se îndepărtează flaconul cu solvent gol împreună cu partea albastră a setului de transfer.

Instrucțiuni pentru injectare:

Ca măsură de precauție, înainte și în timpul administrării, trebuie măsurată alura ventriculară a pacientului. În cazul în care are loc o creștere semnificativă a ritmului bătăilor inimii, se reduce viteza de perfuzare sau se întrerupe tratamentul pentru un timp scurt.

1. Se atașează seringă la partea albă a setului de transfer. Se întoarce flaconul cu partea de sus în jos și se extrage soluția în seringă (Fig. 6).

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă.

De îndată ce soluția a fost transferată, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și se detașează seringă de setul de transfer (Fig. 7). Se îndepărtează flaconul gol împreună cu partea albă a setului de transfer.

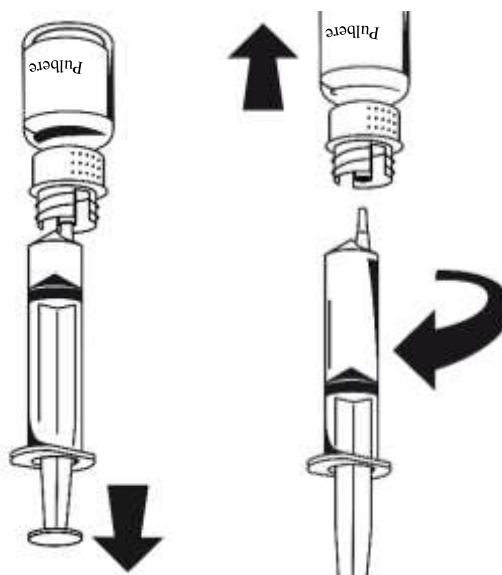


Fig. 6

Fig. 7

2. Se curăță locul ales de injectare cu unul din tamponurile cu alcool medicinal furnizate.

3. Se atașează la seringă setul de perfuzare furnizat.

4. Se introduce acul pentru injecție în vena aleasă. Dacă s-a utilizat un garou pentru a face vena mai ușor vizibilă, acest garou trebuie îndepărtat înainte de administrarea Wilate.

Sângele nu trebuie să intre în seringă, din cauza riscului de formare de cheaguri de sânge.

5. Se injectează soluția în venă cu o viteză mică, nu mai rapid de 2-3 ml pe minut.

Dacă se utilizează mai mult de un flacon cu pulbere Wilate pentru un tratament, se pot refolosi același ac de injectare și aceeași seringă. Setul de transfer este doar pentru o singură utilizare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6978/2014/01
6979/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

05/2024