REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wilate 500, 500 UI FVW / 500 UI FVIII pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă
Wilate 1000, 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

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

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

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

Medicamentul conţine 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% polisorbat 80.

Potenţa (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(ţi) 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 excipienţilor, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă.
Pulbere uscată prin congelare de culoare albă sau galben deschis sau masă solidă friabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Boala Von Willebrand (BVW)
Profilaxia şi tratamentul hemoragiei sau sângerării în cazul intervenţiilor chirurgicale la pacienţii cu boala von Willebrand (BVW), atunci când tratamentul în monoterapie cu desmopresină (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.

Hemofilie A
Tratamentul şi profilaxia sângerării la pacienţii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul tulburărilor de coagulare. Medicamentul este de unică folosinţă, astfel încât trebuie administrat întregul conţinut 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 şi FVIII:C este 1:1. În general, 1 UI/kg MC de FVW:RCo şi FVIII:C creşte concentraţia plasmatică cu 1,5-2% din activitatea normală pentru proteina respectivă. De regulă, pentru a obţine hemostaza corespunzătoare, sunt necesare aproximativ 20 - 50 UI Wilate/kg. Această cantitate va creşte concentraţiile plasmatice ale FVW:RCo şi FVIII:C ale pacienţilor cu aproximativ 30 - 100%.

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

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

Prevenirea hemoragiei în cazul intervenţiilor chirurgicale sau al traumelor severe:
Pentru prevenirea sângerării în cazul intervenţiilor chirurgicale, Wilate trebuie administrat cu 1-2 ore înainte de a începe procedura chirurgicală. Trebuie atinse concentraţii plasmatice de VWF:RCo ≥ 60 UI/dl (≥ 60%) şi concentraţii plasmatice de FVIII:C ≥ 40 UI/dl (≥ 40%).

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

În cazul pacienţilor trataţi cu medicamente care conţin FVW şi FVIII, concentraţiile plasmatice de FVIII:C trebuie monitorizate, pentru a identifica concentraţiile plasmatice FVIII:C excesiv crescute în mod susţinut, care pot creşte riscul de apariţie a evenimentelor trombotice, în special la pacienţii cu factori de risc clinici sau paraclinici cunoscuţi. În cazul în care se observă concentraţii plasmatice excesiv crescute de FVIII:C, trebuie luată în considerare reducerea dozelor şi/sau prelungirea intervalului dintre administrarea dozelor sau folosirea medicamentelor cu VWF şi conţinut mic de FVIII.

Profilaxie:
În cazul pacienţilor 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 pacienţii 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 şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea şi intensitatea sângerării precum şi de starea clinică a pacientului.
Numărul de unităţi de factor VIII administrate este exprimat în Unităţi Internaţionale (UI), conform cu standardul curent al OMS în materie de concentrate pentru medicamentele care conţin 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 Internaţional 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 creşte concentraţia 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 creştere dorită a factorului VIII (%) (UI/dl) x 0,5 UI/kg

Cantitatea care trebuie administrată şi frecvenţa 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 concentraţia 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 intervenţie chirurgicală	**Concentraţie plasmatică necesară de factor VIII (%) (UI/dl)**	**Frecvenţa 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 puţin 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 şi infirmitatea acută sunt soluţionate.
Hemoragii care pot pune viaţa în pericol	60 – 100	Se repetă administrarea la intervale de 8 până la 24 ore, până ce ameninţarea trece
Intervenţii chirurgicale		
Intervenții chirurgicale minore incluzând extracţii dentare	30 – 60	La intervale de 24 ore, cel puţin 1 zi, până la vindecare
Intervenții chirurgicale majore	80 – 100	Se repetă administrarea la intervale de 8 până la 24 ore, până la vindecarea

Gradul hemoragiei/Tip de intervenţie chirurgicală	Concentraţie plasmatică necesară de factor VIII (%) (UI/dl)	Frecvenţa administrării dozelor (ore)/Durata terapiei (zile)
	(pre- şi post-operator)	corespunzătoare a cicatricei, apoi terapie timp de cel puţin 7 zile, pentru a menţine o activitate a factorului VIII de 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxie:
La pacienţii 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 pacienţilor mai tineri, pot fi necesare intervale mai mici între administrări sau doze mai mari.

Perfuzare continuă:
Înainte de intervenţiile chirurgicale, trebuie efectuată o analiză farmacocinetică, pentru a obţine o estimare a clearance-ului. Viteza de perfuzare iniţială poate fi calculată astfel:

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

După perioada iniţială de perfuzare continuă de 24 ore, clearance-ul trebuie calculat din nou, zilnic, utilizând ecuaţia de mai sus, în funcţie de concentraţia la starea de echilibru măsurată şi de viteza de perfuzare cunoscută.

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

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Debitul de injectare sau de perfuzare nu trebuie să depăşească 2-3 ml pe minut.

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

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii 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.

Pacienţii trebuie informaţi despre semnele iniţiale de reacţii de hipersensibilitate, incluzând erupţii cutanate, urticarie generalizată, senzaţie de constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie.

În caz de şoc, trebuie să fie respectate standardele medicale curente pentru tratamentul şocului.

Agenţi transmisibili
Măsurile standard pentru prevenirea infecţiilor rezultate din utilizarea medicamentelor obţinute din sânge uman sau plasmă includ selectarea donatorilor, screening al fiecărei probe recoltate şi al rezervelor de plasmă pentru markerii infecţioşi specifici şi includerea în procesul de producţie 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 infecţioase. Acelaşi lucru este valabil şi pentru virusurile nou-apărute sau necunoscute şi alte microorganisme patogene.

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

Infecţia cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecţie fetală) şi la persoanele cu imunodeficienţă 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 conţin FVW/factor VIII.

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

Boala Von Willebrand (BVW)

Evenimente tromboembolice
În momentul utilizării unui medicament cu FVW care conţine şi FVIII, medicul curant trebuie să ştie că tratamentul continuu poate duce la o creştere excesivă a FVIII:C. În cazul pacienţilor trataţi cu medicamente cu FVW care conţin şi FVIII, trebuie monitorizate concentraţiile plasmatice ale FVIII:C, pentru a evita concentraţiile plasmatice ale FVIII:C excesiv crescute în mod susţinut, care pot determina creşterea riscului de apariţie a evenimentelor trombotice.

Există riscul apariţiei evenimentelor trombotice în momentul utilizării medicamentelor cu FVW care conţin şi FVIII, în special în cazul pacienţilor cu factori de risc clinici sau paraclinici cunoscuţi. Ca urmare, pacienţii cu risc trebuie monitorizaţi pentru a depista primele semne de tromboză. Trebuie instituită profilaxia împotriva tromboemboliei venoase, conform recomandărilor curente.

Inhibitori
Pacienţii cu BVW, în special de tip 3, pot dezvolta anticorpi neutralizanţi (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 pacienţilor cu titruri mari de inhibitori, terapia cu FVW poate să nu fie eficace şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice. Abordarea terapeutică a acestor pacienţi trebuie efectuată de către medici cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu tulburări hemostatice.

Hemofilie A

Inhibitori
Formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Aceşti inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcţionate împotriva acţiunii pro-coagulante a factorului VIII, şi sunt măsuraţi în unităţi 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, toţi pacienţii trataţi cu medicamente care conţin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizaţi cu atenţie, prin examinare clinică şi 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 prezenţa inhibitorilor faţă de factorul VIII. Este posibil ca la pacienţii cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opţiuni terapeutice.
Tratamentul acestor pacienţi trebuie efectuat de către medici cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu hemofilie şi 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 conţine sodiu până la 58,7 mg pentru un flacon care conţine FVW 500 UI şi FVIII 500 UI, şi poate conţine până la 117,3 mg pentru un flacon care conţine FVW 1000 UI şi 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 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

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

Boala Von Willebrand (BVW)
Nu există experienţă în ceea ce priveşte 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.

Hemofilie A
Întrucât apariţia hemofiliei A la femei este rară, nu există experienţă referitoare la tratamentul în timpul sarcinii şi al alăptării. Ca urmare, Wilate trebuie utilizat în timpul sarcinii şi al alăptării numai dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Medicamentul Wilate nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul datelor referitoare la siguranţa în utilizare

Hipersensibilitatea sau reacţiile alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi înţepături la locul de perfuzare, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, cefalee, erupţii cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzaţie de constricţie toracică, dispnee, furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate rar, iar în anumite cazuri pot evolua până la anafilaxie severă (incluzând şoc).

Boala Von Willebrand (BVW)

Pacienţii cu BVW, în special de tip 3, pot dezvolta foarte rar anticorpi neutralizanţi împotriva FVW. Apariţia unor asemenea inhibitori, se va manifesta ca un răspuns clinic necorespunzător. Apariţia acestor anticorpi este asociată cu apariţia reacţiilor anafilactice. Ca urmare, pacienţii care prezintă reacţii anafilactice trebuie evaluaţi, pentru a depista prezenţa unui inhibitor.

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

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

În cazul pacienţilor trataţi cu medicamente cu FVW care conţin şi FVIII, cu concentraţii plasmatice ale FVIII:C excesiv crescute în mod susţinut, poate exista riscul de creştere a incidenţei 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. Apariţia 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 informaţii cu privire la siguranţă, referitoare la transmiterea agenţilor patogeni, vezi punctul 4.4.

Tabelul reacţiilor 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 şi organe (SOC), termenii preferaţi (TP) și frecvență.

Frecvenţa de apariţie a fost evaluată conform următoarei convenţii: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <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 şi sisteme (SOC)	Reacţia adversă	Frecvenţa	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate Șoc anafilactic	mai puţin frecvente foarte rare	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Febră Durere toracică	mai puțin frecvente necunoscută	

Tulburări hematologice şi limfatice	inhibare a factorului VIII inhibare a factorului Von Willebrand	mai puţin frecvente (PTA)* foarte frecvente (PNA)* 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 hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

Descrierea reacţiilor adverse selectate
Pentru descrierea reacţiilor adverse selectate, vezi punctul 4.4.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 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. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Boala Von Willebrand (BVW)
FVW (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane şi are acelaşi mod de acţiune ca şi FVW endogen.

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

- FVW restabileşte adeziunea trombocitelor la nivelul subendoteliului vascular, la locul leziunii vasculare (întrucât se leagă atât de subendoteliul vascular, cât şi de membrana trombocitelor), asigurând hemostaza primară, după cum o arată scurtarea timpului de sângerare. Acest efect survine imediat şi se ştie 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) şi, stabilizând acest factor, evită degradarea rapidă a acestuia.
  Din această cauză, după prima perfuzare, administrarea de FVW pur (medicament cu FVW cu concentraţie mică de factor VIII) restabileşte valoarea normală a concentraţiei plasmatice a FVIII:C, ca efect secundar.

Administrarea unui medicament cu FVW care conţine şi factor VIII restabileşte valoarea normală a concentraţiei plasmatice a FVIII:C imediat după prima perfuzare.

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

Hemofilie A

Complexul de factor VIII/factor Von Willebrand constă din două molecule (factor VIII şi factor Von Willebrand) cu diferite funcţii fiziologice. Când este administrat unui pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul Von Willebrand în circulaţia pacientului. Factorul VIII activat acţionează ca un co-factor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat converteşte protrombina în trombină. Apoi, trombina converteşte 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 concentraţiilor plasmatice de FVIII:C şi provoacă sângerare profuză la nivelul articulaţiilor, muşchilor sau organelor interne în mod spontan sau ca rezultat al a unei traume accidentale sau chirurgicale. Cu ajutorul terapiei de substituţie, concentraţiile plasmatice ale factorului VIII cresc, permiţând corectarea temporară a deficitului de factor VIII şi corectarea tendinţelor 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 Proprietăţi farmacocinetice

Boala Von Willebrand (BVW)
FVW (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane şi are acelaşi mod de acţiune ca şi FVW endogen.

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

	Toate tipurile de BVW					**BVW tip 1**					**BVW tip 2**					**BVW tip 3**				
Parametru	**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
ASC (0-inf) (oră *%)	**23**	1981	960	593	4831	**2**	2062	510	1701	2423	**5**	2971	1383	1511	4831	**16**	1662	622	593	2606
Timp de înjumătăţire plasmatică (ore)	**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
TMR (ore)	**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
Clearance ml/ kg şi oră	**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

ASC = aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp; TMR = timp mediu de rezidenţă; DS = deviaţie standard

Hemofilie A
Factorul VIII (din concentrat) este un constituent normal al plasmei umane şi are acelaşi mod de acţiune ca şi factorul VIII endogen. După administrarea medicamentului, aproximativ două treimi

până la trei sferturi din cantitatea de factor VIII rămân în circulaţie. 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 exponenţial bifazic. În faza iniţială, distribuţia dintre compartimentul intravascular şi alte compartimente (lichide ale organismului) are loc cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 3 până la 6 ore. În următoarea fază, mai lentă, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare variază între 8 până la 18 ore, cu o medie de 15 ore. Acest lucru corespunde timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare real, fiziologic.

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

Parametru	**Evaluare iniţială**		**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 înjumătăţire 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 şi oră	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

ASC = aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp; TMR = timp mediu de rezidenţă; DS = deviaţie standard

5.3 Date preclinice de siguranţă

FVW şi FVIII din compoziţia Wilate sunt constituenţi normali ai plasmei umane şi acţionează ca şi FVW/FVIII endogeni.

Studii convenţionale la animale privind siguranţa utilizării acestor medicamente nu ar aduce informaţii suplimentare celor deja existente pe baza experienţei clinice, de aceea nu sunt necesare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere
Clorură de sodiu
Glicină
Zahăr
Citrat de sodiu
Clorură de calciu

Solvent
Apă pentru preparate injectabile cu 0,1% polisorbat 80

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente şi nu trebuie utilizat simultan cu alte medicamente cu administrare intravenoasă în acelaşi dispozitiv de perfuzare.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

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

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele cu pulbere şi solvent la frigider (2°C - 8°C).
A se ţine 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. Soluţia reconstituită trebuie utilizată pentru o singură administrare. Orice cantitate de soluţie rămasă trebuie eliminată.

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Mărimea ambalajului:

Wilate 500 500 UI FVW/500 UI FVIII pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1 cutie conţine:

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

1 cutie conţine:

- 1 flacon cu pulbere, din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic şi sigilat cu o capsă din aluminiu,
- 1 flacon cu solvent (10 ml apă pentru preparate injectabile cu 0,1 % polisorbat 80), din sticlă tip I, prevăzut cu dop din cauciuc halobutilic şi sigilat cu o capsă din aluminiu,
- 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 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

- Citiţi toate instrucţiunile şi urmaţi-le cu atenţie!
- A nu se administra Wilate după termenul de expirare afişat pe ambalaj.
- În timpul procedurilor descrise mai jos trebuie menţinute condiţiile aseptice!
- Medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru particule și modificări de culoare, anterior administrării.
- Soluţia trebuie să fie limpede sau uşor opalescentă. A nu se utiliza soluţia dacă este tulbure sau prezintă depuneri.
- A se utiliza imediat soluţia preparată pentru a preveni contaminarea microbiană.
- A se utiliza numai setul de perfuzare furnizat. Utilizarea altor echipamente de injectare/perfuzare poate genera riscuri suplimentare şi eşecul tratamentului.

<u>Instrucţiuni pentru prepararea soluţiei:</u>

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

2. Se înlătură capacul detaşabil al celor două flacoane şi se şterg dopurile din cauciuc cu unul din tampoanele cu alcool medicinal furnizate.

3. Setul de transfer este descris în Fig.1. Se aşează flaconul cu solvent pe o suprafaţă plană şi se ţine ferm. Se ia setul de transfer şi se întoarce cu partea de sus în jos. Se poziţionează adaptorul albastru al setului de transfer deasupra flaconului cu solvent şi se apasă cu fermitate în jos, până când acesta se fixează pe poziţie cu un clic. (Fig. 2 + 3). A nu se răsuci în timpul ataşării.

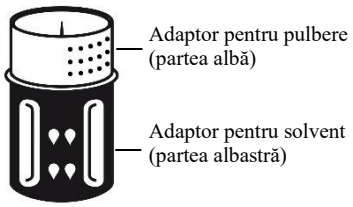

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

4. Se aşează flaconul cu pulbere pe o suprafaţă plană şi se ţine ferm. Se lasă flaconul cu solvent cu setul de transfer ataşat şi se întoarce cu partea de sus în jos. Se poziţionează partea albă deasupra flaconului cu pulbere şi se apasă cu fermitate în jos, până când acesta se fixează pe poziţie cu un clic (Fig. 4). A nu se răsuci în timpul ataşării. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.

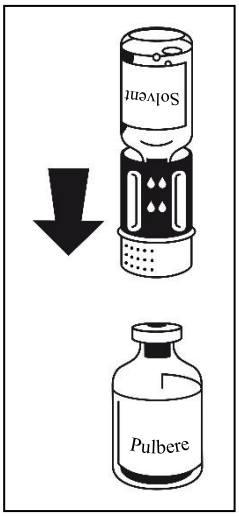

Fig. 4

5. Cu amândouă flacoanele încă ataşate, se răsuceşte uşor, până când medicamentul este dizolvat.
Dizolvarea este completă în mai puţin de 10 minute la temperatura camerei.
O uşoară spumificare poate să apară în timpul preparării. Se deşurubează setul de transfer în două părţi (Fig. 5). Spuma va dispărea.

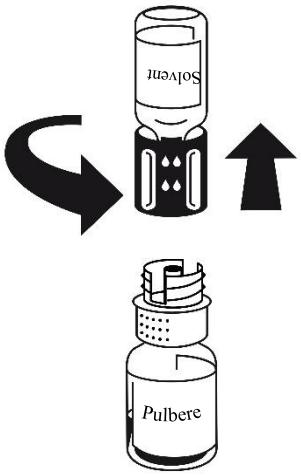

Fig. 5

s

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

<u>Instrucţiuni pentru injectare:</u>

Ca măsură de precauţie, înainte şi în timpul administrării, trebuie măsurată alura ventriculară a pacientului. În cazul în care are loc o creştere semnificativă a ritmului bătăilor inimii, se reduce viteza de perfuzare sau se întrerupe tratamentul pentru un timp scurt.
1. Se ataşează seringa la partea albă a setului de transfer. Se întoarce flaconul cu partea de sus în jos şi se extrage soluţia în seringă (Fig. 6).
Soluţia trebuie să fie limpede sau uşor opalescentă.
De îndată ce soluţia a fost transferată, se ţine ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) şi se detaşează seringa de setul de transfer (Fig. 7). Se îndepărteză flaconul gol împreună cu partea albă a setului de transfer.

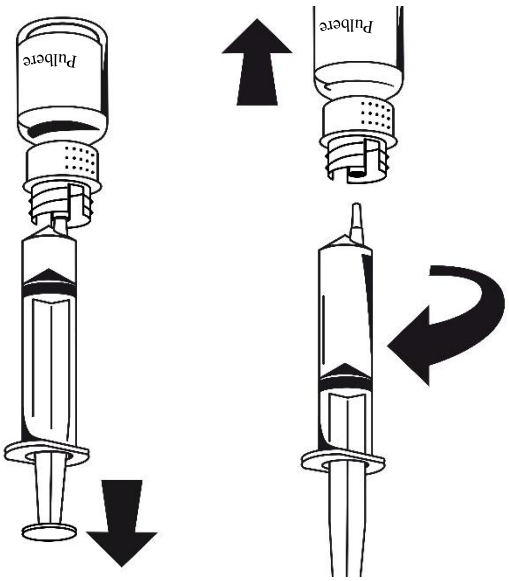

Fig. 6 Fig. 7

2. Se curăţă locul ales de injectare cu unul din tampoanele cu alcool medicinal furnizate.

3. Se ataşează la seringă setul de perfuzare furnizat.

4. Se introduce acul pentru injecţie în vena aleasă. Dacă s-a utilizat un garou pentru a face vena mai uşor 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 soluţia 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 acelaşi ac de injectare şi aceeaşi seringă. Setul de transfer este doar pentru o singură utilizare.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

6978/2014/01
6979/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei – Octombrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025