

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wilate “500 UI VWF / 500 UI FVIII - polvere e solvente per soluzione iniettabile”

Wilate “1000 UI VWF / 1000 UI FVIII - polvere e solvente per soluzione iniettabile”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Wilate si presenta come una polvere e un solvente per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI/1000 UI di fattore Von Willebrand umano (VWF) e di fattore VIII della coagulazione umano.

Il prodotto contiene circa 100 UI/ml del fattore Von Willebrand umano quando viene ricostituito con 5 ml/10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con 0,1% di polisorbato 80.

L'attività specifica di Wilate è ≥ 67 UI VWF:RCo/mg proteine.

La concentrazione (UI) del VWF è misurata in relazione all'attività del Cofattore ristocetinico (VWF:RCo) comparato allo Standard Internazionale del fattore Von Willebrand Concentrato (WHO).

Il prodotto contiene circa 100 UI/ml del fattore VIII della coagulazione umano quando viene ricostituito con 5 ml/10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con 0,1% di polisorbato 80.

La concentrazione (UI) è determinata con il test cromogenico della Farmacopea europea. La attività specifica di Wilate è ≥ 67 UI FVIII:C/mg proteine.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Wilate 500: 11,7 mg di sodio per ml di soluzione ricostituita (58,7 mg di sodio per flaconcino).

Wilate 1000: 11,7 mg di sodio per ml di soluzione ricostituita (117,3 mg di sodio per flaconcino).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata: polvere bianca o giallo pallido o solido friabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattia di Von Willebrand (VWD)

Profilassi e trattamento delle emorragie o dei sanguinamenti chirurgici nella malattia di von Willebrand (VWD), quando il trattamento con desmopressina (DDAVP) da solo è inefficace o controindicato.

Emofilia A

Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti con emofilia A (carenza congenita del fattore VIII).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere svolto sotto controllo di un medico con esperienza nel trattamento dei disordini della coagulazione.

Il prodotto è monodose e deve essere somministrato l'intero contenuto del flaconcino. In caso rimanga una parte del contenuto, questo deve essere smaltito secondo le normative locali.

Malattia di Von Willebrand (VWD)

Il rapporto tra VWF:RCo e FVIII:C è 1:1. In generale 1 UI/kg di peso corporeo (PC) di VWF:RCo e FVIII:C aumenta il livello plasmatico di 1,5-2% dell'attività normale per la rispettiva proteina. Normalmente per raggiungere una emostasi adeguata sono necessarie da 20 a 50 UI Wilate/kg PC circa, le quali aumenteranno il VWF:RCo e FVIII:C nei pazienti dal 30 al 100% circa.

Può essere necessaria una dose iniziale da 50 a 80 UI Wilate/kg PC, specialmente nei pazienti con la Malattia di VW di tipo 3, nella quale il mantenimento di livelli plasmatici adeguati può richiedere dosi più alte rispetto ad altri tipi di Malattia di VW.

Popolazione pediatrica

Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di Wilate nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Prevenzione di emorragie in caso di interventi chirurgici o trauma grave:

Per la prevenzione di emorragie in caso di interventi chirurgici, Wilate deve essere somministrato 1-2 ore prima dell'intervento chirurgico. Si devono raggiungere livelli di VWF:RCo ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) e livelli di FVIII:C ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

La somministrazione di una appropriata dose deve essere ripetuta ogni 12-24 ore di trattamento.

La dose e la durata del trattamento dipendono dallo stato clinico del paziente, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e FVIII:C.

In pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti il FVIII, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per verificare prolungati eccessivi livelli di FVIII:C nel plasma, che possono aumentare il rischio di eventi trombotici, in particolare in pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. In presenza di eccessivi livelli nel plasma di FVIII:C si deve prendere in considerazione di ridurre le dosi e/o prolungare l'intervallo tra le dosi o usare prodotti a base di VWF contenenti un basso livello di FVIII.

Profilassi:

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti con la Malattia VW, dosi da 20-40 UI/kg di peso corporeo devono essere somministrate 2 o 3 volte a settimana. In alcuni casi, come per i pazienti con sanguinamento gastrointestinale, possono essere necessarie dosi maggiori.

Emofilia A

Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento, è consigliata un'appropriate determinazione dei livelli del fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza di ripetizione delle infusioni. Le risposte dei singoli pazienti al trattamento con fattore VIII possono variare, mostrando differenze nell'emivita e nel recupero. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza del fattore VIII, dalla localizzazione ed estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), in rapporto all'attuale standard di concentrazione dell'OMS per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma viene espressa come percentuale (relativa al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Un'unità internazionale (UI) di attività del fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento on demand:

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sul dato empirico che 1 unità internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta il livello plasmatico da 1,5 a 2% dell'attività normale. La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dl) x 0,5 UI/kg

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nei singoli casi.

Nel caso degli eventi emorragici sotto riportati, l'attività del FVIII non deve scendere sotto i livelli plasmatici di attività (in % del normale o UI/dl) riportati nel periodo corrispondente.

La seguente tabella può essere usata come guida per il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

Grado di emorragia/Tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Principio di emorragie articolari, emorragie muscolari o orali	20 – 40	Ripetere ogni 12-24 ore. Almeno 1 giorno finché l'episodio emorragico è risolto come indicato dal dolore o sino al raggiungimento della guarigione.
Emorragie articolari più estese, emorragie muscolari o ematoma	30 – 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o oltre fino alla remissione del dolore e dell'infermità acuta.
Emorragia grave a rischio per la vita	60 – 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a remissione del rischio.
Intervento chirurgico		
<i>Chirurgia minore</i> incluse estrazioni dentali	30 – 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
<i>Chirurgia maggiore</i>	80 – 100 (pre- e postoperatoria)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore sino ad adeguata guarigione della ferita, poi la terapia deve essere continuata per almeno altri 7 giorni per conservare l'attività del fattore VIII al 30% - 60% (UI/dl).

Profilassi:

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie nei pazienti con emofilia A grave, il dosaggio usuale è da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, particolarmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le dosi più brevi o dosi maggiori.

Infusione continua:

Prima dell'intervento chirurgico, deve essere effettuata una analisi farmacocinetica per determinare la clearance.

La velocità iniziale di infusione può essere calcolata nel seguente modo:

Velocità di infusione (UI/kg/h) = clearance (mL/kg/h) x stato stazionario desiderato (UI/mL).

Dopo le iniziali 24 ore di infusione continua, la clearance deve essere calcolata ogni giorno, utilizzando l'equazione dello stato stazionario con il livello misurato e la velocità di infusione nota.

Popolazione pediatrica

I dati clinici sono insufficienti per raccomandare l'uso di Wilate in bambini di età inferiore ai 6 anni affetti da emofilia A.

Metodo di somministrazione

Per via endovenosa.

La velocità di somministrazione per iniezione o di infusione non deve eccedere 2-3 ml per minuto.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Con Wilate sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. Se si verificano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere istruiti ad interrompere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il proprio medico.

I pazienti devono essere informati sui primi sintomi di reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione ed anafilassi.

In caso di shock deve essere applicato il trattamento medico standard per lo shock.

Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire infezioni in seguito all'uso di medicinali derivati da plasma o sangue umano, includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per marker specifici di infezione e l'adozione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Malgrado ciò, con la somministrazione di medicinali derivati da plasma o sangue umano non si può escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci contro i virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non capsulato

dell'epatite A. Le misure intraprese possono essere di efficacia limitata contro virus non capsulati quali il parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave nelle donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata produzione eritrocitaria (come nel caso dell'anemia emolitica).

Deve essere presa in considerazione una vaccinazione appropriata (epatite A e B) per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti a base di VWF/fattore VIII derivati dal plasma umano.

È fortemente raccomandato registrare nome e numero di lotto del prodotto ogni volta che Wilate viene somministrato ad un paziente così da consentire di mantenere un legame tra il paziente ed il numero di lotto del prodotto.

Sindrome di Von Willebrand (VWD)

Eventi tromboembolici

Quando si utilizza un prodotto a base di VWF contenente FVIII, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento prolungato può provocare un eccessivo aumento del FVIII:C.

Nei pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti FVIII, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare il permanere di eccessivi livelli plasmatici di FVIII:C, che possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

C'è il rischio di insorgenza di eventi trombotici durante l'uso di prodotti a base di VWF contenenti FVIII, particolarmente in pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Pertanto i pazienti a rischio devono essere monitorati per i sintomi precoci di trombosi. Deve essere istituita una profilassi contro la tromboembolia venosa, secondo le correnti raccomandazioni.

Inibitori

Pazienti con Malattia di VW, specialmente quelli di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) il VWF. Se non vengono raggiunti i livelli plasmatici di attività del VWF:RCo attesi, o se l'emorragia non viene controllata con la dose adeguata, si deve eseguire l'esame idoneo a determinare la presenza dell'inibitore del Fattore VW. Nei pazienti con alti livelli di inibitore, la terapia con il Fattore VW può non essere efficace ed in tale caso si devono considerare terapie alternative.

Il trattamento di questi pazienti deve essere diretto da un medico con esperienza nella cura dei pazienti con disordini della coagulazione.

Emofilia A

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del test modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma continua per tutta la vita, anche se il rischio è raro.

La rilevanza clinica dello sviluppo degli inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore, in quanto un titolo basso comporta un rischio minore di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori a titolo elevato.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere

efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e degli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia di sostituzione con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicazioni correlate al catetere

Se è richiesto un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicanze correlate al CVAD, incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito del catetere.

Questo medicinale contiene fino a 58,7 mg di sodio per flaconcino da 500 UI di VWF e di FVIII, e fino a 117,3 mg di sodio per flaconcino da 1000 UI di VWF e di FVIII, equivalenti rispettivamente al 2,94% e al 5,87% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni del fattore di coagulazione umano VIII con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati eseguiti studi di riproduzione su animali con il fattore VW/fattore VIII.

Sindrome di Von Willebrand (VWD)

Non sono disponibili dati sul trattamento di donne in gravidanza o in allattamento.

Wilate deve essere somministrato a donne in gravidanza o in allattamento con carenza del Fattore VW solo se chiaramente necessario, considerando che il parto aumenta il rischio di eventi emorragici in queste pazienti.

Emofilia A

A causa dei rari casi di emofilia A nelle donne, non sono disponibili dati sul trattamento durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Wilate deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Wilate non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante al sito di infusione, brividi, rossori, orticaria generalizzata, eritema, prurito, rash, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, dispnea, formicolio, vomito e respiro sibilante) sono state osservate raramente, ed in alcuni casi possono progredire fino all'anafilassi grave (incluso shock).

Sindrome di Von Willebrand (VWD)

I pazienti con la Malattia di VW, particolarmente quella di tipo 3, molto raramente possono sviluppare anticorpi neutralizzanti verso VWF. Se si presentano tali inibitori, la condizione si manifesterà come una risposta clinica inadeguata.

Questi anticorpi si presentano in stretta associazione con una reazione anafilattica. Pertanto, i pazienti con reazioni anafilattiche devono essere sottoposti ad analisi, per verificare la presenza di inibitori.

In tutti i casi sopra citati, si raccomanda di rivolgersi ad un centro specialistico per l'emofilia.

Gli studi clinici o l'esperienza post-marketing non hanno ad oggi riportato casi di inibitori per il fattore di von Willebrand.

Vi è un rischio di insorgenza di eventi trombotici, in particolare nei pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Deve essere istituita una profilassi contro il tromboembolismo venoso, in accordo alle attuali raccomandazioni.

Nei pazienti trattati con prodotti a base di VWF contenenti FVIII, il permanere di livelli eccessivi di FVIII:C nel plasma può aumentare il rischio di eventi trombotici.

Emofilia A

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Wilate, vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Per le informazioni di sicurezza sugli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra una panoramica delle reazioni avverse osservate negli studi clinici, negli studi sulla sicurezza post-marketing e derivanti da altre fonti post-marketing, classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA, il livello del termine preferito e la frequenza.

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (impossibile da stabilire in base ai dati disponibili).

Per le reazioni avverse post-marketing segnalate spontaneamente, la frequenza di segnalazione è classificata come non nota.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
	Shock anafilattico	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre	Non comune
	Dolore toracico	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*
	Inibizione del fattore di Von Willebrand	Molto raro
Patologie respiratorie,	Tosse	Non nota

toraciche e mediastiniche		
Patologie del sistema nervoso	Vertigini	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Non nota

*La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione di particolari reazioni avverse

Per la descrizione di reazioni avverse particolari, vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio con il fattore di VW o con il fattore VIII umano. Possono verificarsi eventi tromboembolici in caso di grave sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue.

Complesso di Fattore di Von Willebrand e fattore VIII della coagulazione.

Codice ATC: B02BD06

Sindrome di Von Willebrand (VWD)

Il VWF (contenuto nel concentrato) è un normale costituente del plasma umano che si comporta allo stesso modo del VWF endogeno.

La somministrazione del VWF consente la correzione delle anomalie emostatiche nei pazienti che soffrono di carenza di VWF (VWD) a due livelli:

- VWF ristabilisce l'adesione piastrinica al sub-endotelio del sito vascolare danneggiato (dato che si lega al sub-endotelio vascolare ed alla membrana piastrinica), fornendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla riduzione del tempo di emorragia. Questo effetto si manifesta immediatamente ed è nota la sua dipendenza in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina;
- VWF produce una correzione ritardata della carenza associata di fattore VIII. Con la somministrazione endovenosa, VWF si lega al fattore VIII endogeno (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando questo fattore, evita la sua rapida degradazione. Per tale motivo la somministrazione di VWF puro (prodotti a base di VWF contenenti un basso livello di fattore VIII) riporta il livello di FVIII:C nella norma come effetto secondario dopo la prima infusione. La somministrazione di un prodotto a base di VWF contenente fattore VIII ripristina il livello di FVIII:C a valori normali immediatamente dopo la prima infusione.

In aggiunta al suo ruolo di proteina fattore VIII-protettiva, VWF media l'adesione piastrinica ai siti di danno vascolare e svolge un ruolo nell'aggregazione piastrinica.

Emofilia A

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand consiste di due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con diverse funzioni fisiologiche. Quando questo complesso viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand circolante. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X al fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina, che, a sua volta, converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione di un coagulo.

L'emofilia A è una malattia della coagulazione del sangue ereditaria, legata al sesso, dovuta ai ridotti livelli di FVIII:C e provoca una emorragia profusa nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente o come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII aumentano, consentendo una temporanea correzione della carenza del fattore ed una correzione della tendenza alle emorragie.

Da segnalare che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) ottenuto con diversi concentrati e da studi clinici diversi non è comparabile.

Oltre al suo ruolo come proteina di protezione del fattore VIII, il fattore di von Willebrand media l'adesione piastrinica ai siti di lesione vascolare e svolge un ruolo nell'aggregazione piastrinica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sindrome di Von Willebrand (VWD)

Il VWF (contenuto nel concentrato) è un costituente normale del plasma umano ed agisce come il VWF endogeno.

Sulla base di una metanalisi di tre studi di farmacocinetica che ha valutato 24 pazienti affetti da tutti i tipi di Sindrome di VW si sono avuti i seguenti risultati:

Parametro	Tutti i tipi di VWD					VWD tipo 1					VWD tipo 2					VWD tipo 3				
	N	Media	SD	Min.	Max.	N	Media	SD	Min.	Max.	N	Media	SD	Min.	Max.	N	Media	SD	Min.	Max.
Recupero (%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
AUC (0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	242 3	5	2971	138 3	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Clearance (mL/h/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

AUC = Area sotto la curva; MRT = tempo di permanenza medio

Emofilia A

Il fattore VIII (contenuto nel concentrato) è un costituente normale del plasma umano ed agisce come il fattore VIII endogeno. Dopo la somministrazione del prodotto, dai due terzi ai tre quarti circa del fattore VIII resta in circolazione. Il livello di attività del fattore VIII raggiunto nel plasma deve essere tra 80% e 120% dell'attività prevista del fattore VIII.

L'attività plasmatica del fattore VIII diminuisce con un decadimento esponenziale in due fasi. Nella fase iniziale, la distribuzione tra il compartimento vascolare e gli altri (fluidi corporei) avviene con una emivita di eliminazione dal plasma compresa tra 3 e 6 ore. Nella successiva fase, più lenta, l'emivita varia tra le 8 e 18 ore, con una media di 15 ore, che corrisponde alla vera emivita biologica.

I risultati di seguito riportati sono stati osservati in uno studio clinico su 12 pazienti (test cromogenico, doppia misurazione):

Parametro	Visita allo stato basale		Visita a 6 mesi	
	Media	DS	Media	DS
Recupero %/UI/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUC _{norm} % * h/UI/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Emivita (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (h)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Clearance mL/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

AUC = Area sotto la curva; MRT = Tempo di permanenza medio; DS = deviazione standard

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I Fattori VW e VIII nel Wilate sono costituenti normali del plasma umano ed agiscono come VWF/FVIII endogeni.

Per tali composti non sono richiesti i test di sicurezza convenzionali condotti su animali di laboratorio in quanto non aggiungerebbero informazioni utili all'esperienza clinica esistente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: sodio cloruro, glicina, saccarosio, sodio citrato e calcio cloruro.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili con 0,1% di polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi sulla compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o somministrato contemporaneamente ad altre preparazioni endovenose nello stesso dispositivo per l'infusione.

Deve essere usato solamente il kit appositamente fornito per l'iniezione/infusione per prevenire l'eventuale insuccesso del trattamento come conseguenza dell'adsorbimento del fattore VIII/fattore di von Willebrand alle superfici interne di alcuni dispositivi per l'iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente (non superiore a +25°C). Tuttavia al fine di evitare la contaminazione microbiologica, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i flaconcini di polvere e solvente in frigorifero (2-8°C).

Tenere i flaconcini nel confezionamento esterno per proteggerli dalla luce. Non congelare.

Il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a +25°C) per 2 mesi. In questo caso il periodo di validità del prodotto scade 2 mesi dopo che è stato tirato fuori dal frigorifero per la prima volta. Il nuovo periodo di validità deve essere annotato dal paziente sul confezionamento esterno. La soluzione ricostituita deve essere usata una sola volta e l'eventuale residuo deve essere smaltito. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni:

Wilate, 500UI VWF e 500UI FVIII

1 confezione contiene:

1 flaconcino di polvere, vetro tipo I, chiuso con tappo (gomma bromobutilica) e sigillato con una capsula a strappo.

1 flaconcino di solvente (5 ml di acqua per preparazioni iniettabili con 0,1% di polisorbato 80), vetro tipo I, chiuso con tappo (gomma di alobutile) e sigillato con una capsula a strappo.

1 confezione con dispositivi medici (1 siringa monouso, 1 dispositivo di trasferimento [Mix2Vial], e 1 dispositivo per l'infusione)

2 tamponi di alcool

Wilate, 1000UI VWF e 1000UI FVIII

1 confezione contiene:

1 flaconcino di polvere, vetro tipo I, chiuso con tappo (gomma bromobutilica) e sigillato con una capsula a strappo.

1 flaconcino di solvente (10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con 0,1% di polisorbato 80), vetro tipo I, chiuso con tappo (gomma di alobutile) e sigillato con una capsula a strappo.

1 confezione con dispositivi medici (1 siringa monouso, 1 dispositivo di trasferimento [Mix2Vial], e 1 dispositivo per l'infusione)

2 tamponi di alcool

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Si prega di leggere tutte le istruzioni e seguirle con attenzione!
- Non utilizzare Wilate dopo la data di scadenza indicata in etichetta.
- Durante la procedura descritta qui di seguito, deve essere mantenuta la sterilità!
- Il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per individuare la presenza di eventuali particelle o di alterazioni della colorazione prima della somministrazione.
- La soluzione nella siringa deve essere chiara o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o con depositi.
- Utilizzare immediatamente la soluzione preparata, per evitare contaminazioni microbiche.
- Utilizzare solo il set di iniezione fornito. L'uso di altre apparecchiature di iniezione/ infusione può causare rischi supplementari ed il fallimento del trattamento.

Istruzioni per preparare la soluzione:

1. Non utilizzare il prodotto prelevato direttamente dal frigorifero. Lasciare che il solvente e la polvere nei flaconcini chiusi raggiungano la temperatura ambiente.

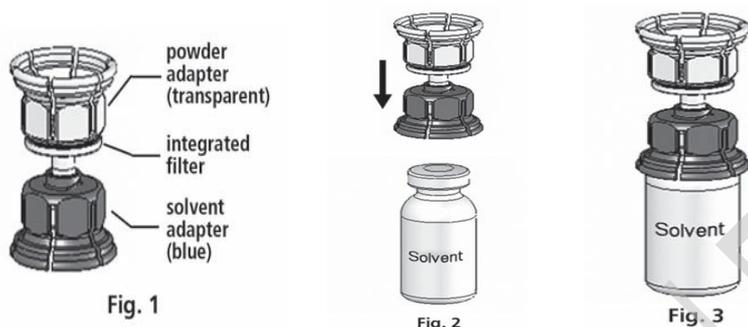
2. Rimuovere le capsule a strappo da entrambi i flaconcini e pulire i tappi di gomma con uno dei tamponi in dotazione, imbevuti di alcool.

3. Il Mix2Vial è rappresentato nella fig. 1.

Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e tenerlo saldamente.

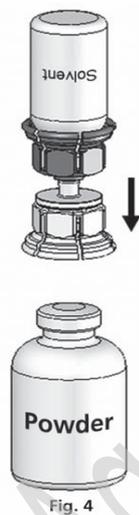
Prendere il Mix2Vial e capovolgerlo.

Posizionare la parte blu del Mix2Vial sulla parte superiore del flaconcino di solvente e premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 2 + 3).



4. Posizionare il flaconcino di polvere su una superficie piana e tenerla saldamente.

Prendere il flaconcino di solvente attaccato al Mix2Vial e capovolgerlo. Posizionare la parte trasparente sulla parte superiore del flaconcino con la polvere e premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 4). Il solvente passerà automaticamente nel flaconcino di polvere.



5. Con entrambi i flaconcini ancora attaccati, capovolgere delicatamente il flaconcino di polvere fino a quando il prodotto è disciolto.

La dissoluzione avviene in meno di 10 minuti a temperatura ambiente. Una leggera schiuma può prodursi durante la preparazione.

Svitare il Mix2Vial in due parti (Fig. 5).

La schiuma scomparirà.



Fig. 5

Smaltire il flaconcino vuoto del solvente con la parte blu del Mix2Vial

Istruzioni per l'iniezione:

Per precauzione, il battito cardiaco deve essere rilevato prima e durante l'iniezione. Se si verifica un marcato aumento nella frequenza cardiaca, ridurre la velocità di iniezione o interrompere la somministrazione per un breve periodo.

1. Collegare la siringa alla parte trasparente del Mix2Vial. Ruotare il flaconcino a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa (Fig. 6).

La soluzione nella siringa deve essere chiara o con riflessi leggermente perlati.

Una volta che la soluzione è stata trasferita, tenere saldamente lo stantuffo della siringa (tenendolo rivolto verso il basso) e rimuovere la siringa dal Mix2Vial (Fig. 7). Smaltire il Mix2Vial e il flaconcino vuoto.



Fig. 6

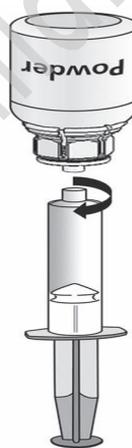


Fig. 7

2. Pulire il sito di iniezione scelto con uno dei tamponi in dotazione, imbevuto d' alcool.

3. Applicare alla siringa l'ago di iniezione in dotazione.

4. Inserire l'ago per l'iniezione nella vena prescelta. Se avete usato un laccio emostatico per rendere la vena più facilmente visibile, questo laccio deve essere sciolto prima di iniziare l'iniezione di Wilate.

Il sangue non deve scorrere nella siringa a causa del rischio di formazione di coaguli di fibrina.

5. Iniettare la soluzione in vena a bassa velocità, non più veloce di 2-3 ml al minuto.

Se si utilizza più di un flaconcino di polvere di Wilate per un trattamento, è possibile riutilizzare lo stesso ago e siringa. Il Mix2Vial è solo per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAPHARMA ITALY S.p.A.
Via Cisanello 145
56124 PISA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n° 039385036 Wilate "500 U.I. FVIII / 500 U.I. VWF - polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1
flaconcino

A.I.C. n° 039385048 Wilate "1000 U.I. FVIII / 1000 U.I. VWF - polvere e solvente per soluzione iniettabile"
1 flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2020

Agenzia Italiana del Farmaco