

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wilate 500, 500 UI de FvW/500 UI de FVIII, pó e solvente para solução injetável

Wilate 1000, 1000 UI de FvW/1000 UI de FVIII, pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Wilate apresenta-se na forma de pó e solvente para solução injetável. Um frasco contém nominalmente 500 UI/1000 UI de fator von Willebrand e de fator VIII da coagulação humana.

Após reconstituição com o solvente, 5 ml/10 ml de água para preparações injetáveis com 0,1% de Polisorbato 80, a solução contém aproximadamente 100 UI/ml de FvW.

A atividade específica do Wilate é ≥ 67 UI de FvW:RCo/mg de proteína.

A potência em fator FvW (UI) é determinada pela atividade do Cofator Ristocetina (FvW:RCo) por referência ao “Padrão Internacional para Concentrados de Fator von Willebrand” (OMS).

Após reconstituição com o solvente, 5 ml/10 ml de água para preparações injetáveis com 0,1% de Polisorbato 80, a solução contém aproximadamente 100 UI/ml de fator VIII.

A potência (UI) é determinada pelo ensaio cromogénico descrito na Farmacopeia Europeia. A atividade específica do Wilate é ≥ 67 UI de fator VIII:C/mg de proteína.

Produzido a partir do plasma de doadores humanos.

Excipiente(s) com efeitos secundários conhecidos:

Wilate 500: 11,7 mg de sódio por ml de solução reconstituída (58,7 mg de sódio por frasco).

Wilate 1000: 11,7 mg de sódio por ml de solução reconstituída (117,3 mg de sódio por frasco).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó liofilizado: pó ou sólido friável de cor branca ou ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doença de von Willebrand (DvW)

Tratamento e profilaxia da hemorragia ou hemorragia cirúrgica em doentes com doença de von Willebrand (DvW) quando o tratamento com DDAVP (1-diamino-8-D-arginina vasopressina/desmopressina) é ineficaz ou está contraindicado.

Hemofilia A

Tratamento e profilaxia da hemorragia na hemofilia A (deficiência congénita em fator VIII).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação. O conteúdo dos frascos destina-se a dose unitária pelo que deve ser totalmente administrado. Caso haja conteúdo remanescente, este deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Doença de von Willebrand

A relação entre FvW:RCo e FVIII:C é de 1:1. Geralmente, 1 UI/kg de peso corporal (PC) de FvW:RCo e de FVIII:C aumenta a atividade plasmática normal da respetiva proteína em cerca de 1,5-2%. Habitualmente, são necessárias cerca de 20 a 50 UI de Wilate/kg PC para atingir uma hemostase adequada. Esta dose aumentará os níveis de FvW:RCo e de FVIII:C em aproximadamente 30 a 100%.

Uma dose inicial de 50 a 80 UI de Wilate/kg PC poderá ser necessária especialmente em doentes com doença de von Willebrand tipo 3, em que a manutenção de um nível plasmático adequado pode exigir doses mais elevadas do que outros tipos de doença de von Willebrand.

População pediátrica

O Wilate não é recomendado em crianças com menos de 6 anos devido a dados insuficientes.

Profilaxia de hemorragia em caso de cirurgia ou trauma grave:

Na profilaxia da hemorragia cirúrgica, a administração de Wilate deve ser realizada 1-2 horas antes do início do procedimento cirúrgico. Deverão atingir-se níveis de FvW:RCo ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) e níveis de FVIII:C ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Uma dose apropriada deve ser repetida a cada 12-24 horas de tratamento. A dose e a duração do tratamento dependem da situação clínica do doente, do tipo e gravidade da hemorragia e dos níveis de FvW:RCo e de FVIII:C.

Nos doentes tratados com concentrado de FvW contendo FVIII, os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorizados para determinar se estão sustentadamente em excesso, o que pode aumentar o risco de episódios trombóticos particularmente nos doentes com fatores de risco, laboratorial ou clínico, conhecidos. Em caso de níveis plasmáticos de FVIII:C excessivos deve ponderar-se a redução das doses e/ou o aumento do intervalo entre doses ou a utilização de um concentrado de FvW com baixo conteúdo de FVIII.

Profilaxia:

Na profilaxia prolongada de hemorragias em doentes com doença de von Willebrand devem ser administradas doses entre 20-40 UI/kg de peso corporal, 2 a 3 vezes por semana. Em alguns casos, como em doentes com hemorragias gastrointestinais, podem ser necessárias doses superiores.

Hemofilia A

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se determinar adequadamente os níveis do fator VIII para controlar a dose a administrar e a frequência de perfusões repetidas. A resposta individual dos doentes ao tratamento com fator VIII pode variar, revelando diferentes semividas e taxas de recuperações. A dose baseada no peso corporal pode tornar necessário um ajuste em doentes com peso a menos ou em excesso. Em particular no caso de grandes cirurgias, é indispensável proceder a uma monitorização precisa do tratamento através da análise da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

Posologia

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência em fator VIII, do local e extensão da hemorragia e da situação clínica do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI) por referência ao padrão da OMS em vigor para os concentrados de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma expressa-se quer em percentagem (relativa ao plasma humano normal) ou, de preferência, em Unidades Internacionais (relativas a um Padrão Internacional para fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII equivale à quantidade de fator VIII existente em um mililitro de plasma humano normal.

Tratamento específico:

O cálculo da dose de fator VIII necessário baseia-se na verificação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática do fator VIII em 1,5 a 2%. A dose necessária é calculada pela seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal (kg) x Aumento de fator VIII desejado (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg)

A dose a ser administrada e a frequência da administração devem ser sempre orientadas para a eficácia clínica em cada caso individual. Nos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade do fator VIII:C não deve descer abaixo dos níveis de atividade plasmática (em % do normal ou UI/dl) referidos no período correspondente.

O seguinte quadro pode ser utilizado como orientação para a dosagem em episódios de hemorragia e cirurgia:

Grau de hemorragia/Tipo de procedimento cirúrgico	Nível necessário em fator VIII (%) (UI/dl)	Frequência de tratamento (horas)/Duração do tratamento (dias)
<i>Hemorragias:</i>		

Hemartrose inicial, hemorragia muscular ou hemorragias orais.	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. No mínimo 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico indicado por desaparecimento da dor ou adequada cicatrização.
Hemartrose e hemorragia muscular mais extensa ou hematoma.	30 – 60	Repetir a perfusão cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 dias ou mais até desaparecimento da dor e resolução da incapacidade funcional aguda.
Hemorragia grave com risco de vida	60 – 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até o risco de vida estar ultrapassado.
Cirurgia:		
Pequenas cirurgias incluindo extração dentária.	30 - 60	Cada 24 horas, durante no mínimo 1 dia, até cicatrização.
Grandes cirurgias.	80 - 100 (pré e pós-cirurgia)	Repetir perfusão cada 8 a 24 horas ou diariamente até adequada cicatrização, seguidos de pelo menos outros 7 dias de tratamento para manter a atividade de fator VIII entre 30 a 60 % (UI/dl).

Profilaxia:

Na profilaxia prolongada da hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes jovens, podem ser necessários intervalos mais curtos ou doses mais elevadas.

Perfusão contínua:

Antes da cirurgia, realizar um estudo farmacocinético para determinar a taxa de eliminação. A velocidade de perfusão inicial é determinada pela seguinte fórmula:

Velocidade de perfusão (UI/kg/h) = Taxa de eliminação (ml/kg/h) x nível de fator desejado no equilíbrio (UI/ml)

Após as 24 horas iniciais de perfusão contínua, determinar diariamente a taxa de eliminação a partir dos níveis de fator doseados e da velocidade de perfusão conhecida utilizando a mesma fórmula.

População pediátrica

O Wilate não é recomendado em crianças com hemofilia A com menos de 6 anos devido a dados insuficientes.

Modo de administração

Via intravenosa.

A velocidade de injeção ou perfusão não deve exceder os 2-3 ml por minuto.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes apresentados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do produto administrado devem ser registados de forma inequívoca.

Hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com Wilate. O medicamento contém vestígios de proteínas humanas para além de fator VIII. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuar de imediato a utilização do medicamento e a contactar o seu médico.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária local ou generalizada, sensação de opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque devem ser implementadas as recomendações comuns para o tratamento do choque.

Agentes transmissíveis

A seleção de dadores, a análise das dádivas individuais e das pools plasmáticas para marcadores específicos de infeções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação viral efetivas, constituem medidas padrão na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando se administra estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro como sejam o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC) e para o vírus sem invólucro da hepatite A. As medidas referidas podem ter um valor limitado contra vírus sem invólucro como seja o parvovírus B19.

A infeção por parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com imunodeficiências ou eritropoiese aumentada (ex. anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação apropriada (hepatite A e B) em doentes que recebem regular/repetidamente concentrados de fator vW/fator VIII derivados do plasma humano.

Recomenda-se que a cada administração de Wilate seja registado o nome e número de lote do produto para manter a rastreabilidade entre o doente e o produto.

Doença de von Willebrand

Eventos tromboembólicos

Quando se utiliza um concentrado de FvW contendo FVIII, o médico deve estar alerta para o facto do tratamento continuado poder causar um aumento excessivo de FVIII:C. Quando se administram estes produtos deve-se monitorizar os níveis plasmáticos de FVIII:C para evitar níveis plasmáticos excessivos que podem aumentar o risco de episódios trombóticos.

Quando se administram concentrados de FvW contendo FVIII, existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos especialmente em doentes com fatores de risco, laboratorial ou clínico,

conhecidos. Desta forma, doentes de risco devem ser monitorizados para sinais precoces de trombose. Deve ser instituída a profilaxia do tromboembolismo venoso de acordo com as recomendações existentes.

Inibidores

Doentes com doença de von Willebrand, especialmente do tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) ao FvW. Se a atividade plasmática do FvW:RCo esperada não for atingida ou se a hemorragia não for controlada com a dose recomendada, deve-se despistar a presença de inibidores contra o FvW por ensaio laboratorial. Em doentes com elevados níveis de inibidores, o tratamento com fator vW pode não ser eficaz e devem ser consideradas outras opções terapêuticas. O tratamento destes doentes deve ser orientado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios da hemostase.

Hemofilia A

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua por toda a vida, embora o risco seja então pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores com título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores com título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII da coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se está presente um inibidor ao fator VIII. Nos doentes com níveis de inibidores elevados, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores ao fator VIII.

Eventos cardiovasculares

Nos doentes com fatores de risco cardiovasculares, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com cateter

Quando é indicado o uso de dispositivo de acesso venoso central (DAVC), o risco de complicações, incluindo infeções locais, bacteremia e trombose induzida por cateter, devem ser considerados.

Este medicamento contém até 58,7 mg de sódio por frasco de 500 UI de FvW/FVIII e até 117,3 mg de sódio por frasco de 1000 UI de FvW/FVIII, equivalente a 2,94% e 5,87%, respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

População pediátrica

As advertências e precauções aplicam-se tanto a adultos como crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram relatadas interações do fator VIII de coagulação humano com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o fator vW/fator VIII.

Doença de von Willebrand

Não existe experiência no tratamento de mulheres grávidas ou a amamentar.

O Wilate só deve ser administrado a mulheres grávidas ou a amamentar com deficiência em FvW se claramente indicado e tendo em consideração que o parto apresenta um risco adicional de episódios hemorrágicos.

Hemofilia A

Não existe experiência no uso de fator VIII durante a gravidez e lactação devido à baixa ocorrência de hemofilia A em mulheres. Desta forma, o Wilate só deve ser usado durante a gravidez e lactação se claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Wilate não tem qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações de hipersensibilidade ou alérgicas (podendo incluir angioedema, sensação de queimadura ou picada no local de injeção, tremores, eritema, urticária generalizada, eritema, prurido, erupção cutânea, cefaleia, erupções cutâneas, hipotensão, letargia, náusea, agitação, taquicárdia, sensação de opressão torácica, dispneia, formigueiro, vômitos, respiração ruidosa) foram raramente observados e podem em alguns casos progredir para reação anafilática grave (incluindo choque).

Doença de von Willebrand

Muito raramente, na doença de von Willebrand especialmente do tipo 3, os doentes podem desenvolver anticorpos neutralizantes contra o FvW. Na presença de inibidores manifesta-se uma resposta clínica insuficiente. Estes anticorpos podem ocorrer concomitantemente com uma reação anafilática. Deste modo, doentes que experimentem uma reação anafilática devem ser avaliados quanto à presença de inibidores.

Nestes casos, recomenda-se contactar um centro especializado no tratamento da hemofilia.

Até à data, os ensaios clínicos e os estudos pós comercialização não reportaram nenhum caso de inibidores ao fator de von Willebrand.

Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos, particularmente em doentes com fatores de risco, laboratorial ou clínico, conhecidos. Deve ser instituída a profilaxia contra o tromboembolismo venoso de acordo com as recomendações em vigor.

Nos doentes tratados com concentrados de FvW contendo FVIII, níveis plasmáticos de FVIII:C excessivos podem aumentar o risco de episódios trombóticos.

Hemofilia A

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo Wilate, ver secção 5.1. Se ocorrerem tais inibidores, irá manifestar-se uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Para informação sobre segurança viral ver secção 4.4.

Tabela com lista das reações adversas

A seguinte tabela mostra as reações adversas observadas em estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e outras fontes pós-autorização, categorizados de acordo com as Classes de Sistema de Órgãos (SOC) segundo MedDRA o Nível de Termos Preferidos (PT) e a frequência.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito raro ($< 1/10,000$), sem dados disponíveis (não é possível avaliar a frequência uma vez que não existem dados disponíveis).

A frequência, nas reações adversas notificadas de forma espontânea pós-autorização, é categorizada como desconhecida.

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA (SOC)	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequente
	Choque anafilático	Muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre	Pouco frequente
	Dor no peito	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição ao fator VIII	Pouco frequente (PTPs)* Muito frequente (PUPs)*
	Inibição ao fator von Willebrand	Muito raro
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas	Desconhecido
Distúrbios gastrintestinais	Dores abdominais	Desconhecido
Distúrbios dos tecidos conjuntivos e musculoesqueléticos	Dores dorsais	Desconhecido

*A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com fator VIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.

Descrição de reações adversas selecionadas

Informação sobre a descrição das reações adversas selecionadas, ver secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidos quaisquer sintomas de sobredosagem com o fator vW ou o fator VIII da coagulação humana.

Podem ocorrer episódios tromboembólicos no caso de sobredosagem elevada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.4.2 Sangue, Anti-hemorrágicos, Hemostáticos. Associação de fator von Willebrand e fator VIII da coagulação humana.

Código ATC: B02BD06

Doença de von Willebrand

O FvW, presente no Wilate, é um constituinte normal do plasma humano e comporta-se como o FvW endógeno.

A administração de FvW permite a correção das disfunções hemostáticas nos doentes com deficiência em FvW a dois níveis:

- O FvW restabelece a adesão plaquetária ao sub-endotélio vascular no local da lesão vascular (uma vez que se liga em simultâneo ao sub-endotélio vascular e à membrana da plaqueta), promovendo a hemostase primária que se traduz na redução do tempo de hemorragia. Este efeito é imediato e depende em larga medida do nível de polimerização da proteína.
- O FvW promove a correção tardia da deficiência em fator VIII associada. Administrado por via intravenosa, o FvW liga-se ao fator VIII endógeno (produzido normalmente pelo próprio doente) e, através da estabilização deste fator, evita a sua rápida degradação.

Assim, a administração de concentrados puros de FvW (com baixo conteúdo de fator VIII) normaliza os níveis de fator VIII:C como efeito secundário após a primeira perfusão.

A administração intravenosa de concentrados de FvW contendo fator VIII, repõe o nível normal de fator VIII:C imediatamente após a primeira perfusão.

Além do papel protetor da molécula de fator VIII, o FvW medeia a adesão e a agregação plaquetária no local da lesão vascular.

Hemofilia A

O complexo de fator VIII/fator von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes. Quando administradas a um doente hemofílico o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand em circulação. O fator VIII ativado funciona como cofator do fator IX ativado acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida a trombina converte o fibrinogénio em fibrina e forma-se um coágulo.

A hemofilia A é uma doença da coagulação sanguínea, hereditária caracterizada por uma redução dos níveis de FVIII:C que origina hemorragias abundantes nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontâneas quer provocadas por acidente ou trauma cirúrgico. Através da terapia de substituição, os níveis de fator VIII plasmáticos aumentam promovendo a correção temporária do fator deficiente e corrigindo a tendência hemorrágica.

É de notar que a taxa de hemorragia anualizada (ABR) não é comparável entre concentrados de fator diferentes e entre estudos clínicos diferentes.

Adicionalmente ao seu papel como proteína protetora de fator VIII, o fator von Willebrand favorece a adesão das plaquetas em feridas vasculares e tem uma função na agregação plaquetária.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Doença de von Willebrand

O FvW, presente no Wilate, é um constituinte normal do plasma humano e atua como o FvW endógeno.

Os seguintes resultados baseiam-se na meta-análise de três estudos farmacocinéticos com 24 doentes elegíveis com todos os tipos de doença de von Willebrand.

Parâmetro	Todos os tipos de DvW				DvW tipo 1				DvW Tipo 2				DvW tipo 3							
	N	Média	SD	Min	Máx	N	Média	SD	Min	Máx	N	Média	SD	Min	Máx	N	Média	SD	Min	Máx
Recuperação (%/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-∞) (%*h)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	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
Eliminação (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

Legenda: AUC = área sob a curva; MRT = tempo de residência médio

Hemofilia A

O fator VIII, presente no Wilate, é um constituinte normal do plasma humano e atua como o fator VIII endógeno. Após injeção, aproximadamente 2/3 a 3/4 do fator VIII permanece em circulação. A atividade plasmática varia entre 80-120% da atividade do fator VIII prevista.

A atividade do fator VIII no plasma diminui em duas fases exponenciais. Na fase inicial ocorre distribuição entre o compartimento intravascular e outros compartimentos (fluidos corporais) com uma semivida de eliminação plasmática de 3 a 6 horas. Na fase subsequente, mais lenta, a semivida varia entre 8 e 18 horas, com uma média de 15 horas. Esta semivida corresponde à semivida biológica.

Os resultados seguintes foram observados num estudo clínico com 12 doentes (ensaio cromogénico, determinação em duplicado):

Parâmetro	Inicial		6 meses	
	Média	DP	Média	DP
Recuperação %/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
Tempo semivida (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
Eliminação ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

Legenda: AUC = área sob a curva; MRT = tempo médio de residência; DP = desvio padrão

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O FvW e o FVIII presentes no Wilate são constituintes normais do plasma humano e atuam como o FvW/FVIII endógeno.

Não são exigidos os estudos convencionais de segurança em animais de laboratório com estes produtos por não acrescentarem informação relevante à informação clínica disponível.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó: cloreto de sódio, glicina, sacarose, citrato de sódio e cloreto de cálcio.

Solvente: água para preparações injetáveis com 0.1% de Polisorbato 80.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos nem administrado em simultâneo com outras preparações intravenosas no mesmo dispositivo de perfusão.

Só devem ser utilizados os conjuntos de injeção/perfusão fornecidos. Caso contrário, a eficácia do tratamento poderá ser reduzida devido à adsorção do fator VIII/fator von Willebrand nas paredes internas de alguns dispositivos de injeção/perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos

A estabilidade da solução reconstituída é de 4 horas à temperatura ambiente (máx. 25 °C). No entanto, para evitar o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser utilizada de imediato.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 - 8 °C). Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar.

O produto pode ser armazenado à temperatura ambiente (máx. 25 °C) durante 2 meses. Neste caso, o produto perde a validade ao fim de dois meses fora do frigorífico. A nova data de validade deve ser registada pelo doente na cartonagem exterior. A solução reconstituída deve ser administrada em toma única. Qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentações:

Wilate 500, 500 UI de FvW/500 UI de FVIII

1 embalagem contém:

1 frasco para injetáveis com pó, vidro tipo I, tampa de borracha (bromobutil) e cápsula de alumínio;

1 frasco para injetáveis com solvente (5 ml de água para preparações injetáveis com 0.1% de Polisorbato 80), vidro tipo I, tampa de borracha (halobutil) e cápsula de alumínio;

1 embalagem de dispositivos para injeção intravenosa (1 conjunto de transferência, 1 conjunto de perfusão, 1 seringa descartável);

2 compressas embebidas em álcool.

Wilate 1000, 1000 UI de FvW/1000 UI de FVIII

1 embalagem contém:

1 frasco para injetáveis com pó, vidro tipo I, tampa de borracha (bromobutil) e cápsula de alumínio;

1 frasco para injetáveis com solvente (10 ml de água para preparações injetáveis com 0.1% de Polisorbato 80), vidro tipo I, tampa de borracha (halobutil) e cápsula de alumínio;

1 embalagem de dispositivos para injeção intravenosa 1 conjunto de transferência, 1 conjunto de perfusão, 1 seringa descartável);

2 compressas embebidas em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- Por favor leia todas as instruções e siga-as cuidadosamente!
- Não utilize o Wilate após o prazo de validade indicado no rótulo.
- A esterilidade deve ser mantida durante todo o processo de reconstituição e administração.

- O medicamento reconstituído deve ser visualmente inspecionado para detetar possíveis partículas e uma alteração de cor antes de ser administrado.
- A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não use soluções turvas ou cujo pó não tenha dissolvido completamente.
- Use a solução imediatamente após a preparação para prevenir a contaminação microbiana.
- Utilize apenas o conjunto de perfusão fornecido. O uso de outros dispositivos de injeção/perfusão podem ter riscos adicionais e o tratamento ser ineficaz.

Instruções para preparação da solução:

1. Não utilizar o produto diretamente do frigorífico. Permitir que o pó e o solvente nos frascos para injetáveis fechados atinjam a temperatura ambiente;
2. Remover as cápsulas flip off dos frascos para injetáveis do pó e do solvente e desinfetar as tampas de borracha com uma das compressas embebida em álcool fornecida;
3. O conjunto de transferência está representado na Fig. 1. Colocar o frasco do solvente numa superfície plana e segurar com firmeza. Segurar o conjunto de transferência na posição invertida. Apoiar a parte azul do conjunto de transferência no topo do frasco do solvente e pressionar firmemente para baixo até quebrar (Fig. 2 + 3). Não torcer ao encaixar;

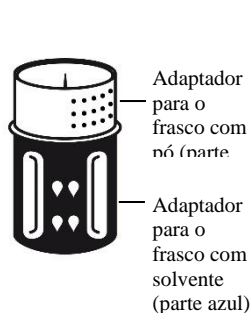


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

4. Colocar o frasco para injetáveis do pó numa superfície plana e segurar com firmeza. Segurar o frasco do solvente com o conjunto de transferência na posição invertida. Apoiar a parte branca no topo do frasco do pó e pressionar firmemente para baixo até quebrar (Fig. 4). Não torcer ao encaixar. O solvente passa automaticamente para o frasco que contém o pó;

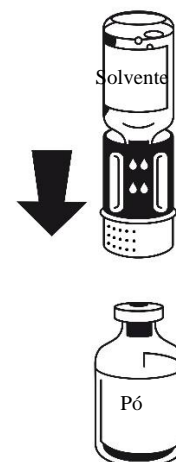


Fig. 4

5. Com ambos os frascos para injetáveis ainda agarrados, rodar suavemente o frasco do pó até este dissolver. A dissolução é completa em menos de 10 minutos à temperatura ambiente. Pode ocorrer a formação de uma leve espuma durante a dissolução. Desenroscar o conjunto de transferência em duas partes (Fig. 5). A espuma desaparecerá.

Eliminar o frasco do solvente vazio e a parte azul do conjunto de transferência.

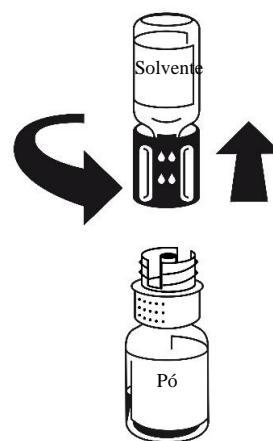


Fig. 5

Instruções para injeção:

Como precaução, deve-se controlar a pulsação do doente antes e durante a injeção. Se ocorrer um aumento marcado da pulsação a velocidade de perfusão deve ser diminuída ou a administração interrompida.

1. Fixar a seringa à parte branca do conjunto de transferência. Inverter o frasco e transferir a solução para a seringa (Fig 6). A solução apresenta-se transparente ou ligeiramente opalescente. Quando a solução tiver sido transferida, segurar com firmeza o êmbolo da seringa (mantendo-o virado para baixo) e remover a seringa do conjunto de transferência (Fig. 7). Descarte o frasco vazio juntamente com a parte branca do conjunto de transferência.

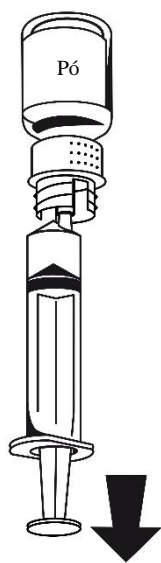


Fig. 6

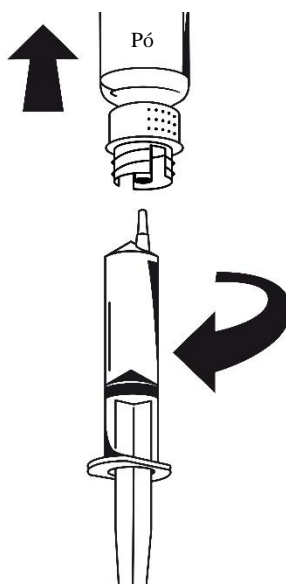


Fig. 7

2. Limpar o local de injeção com uma compressa embebida em álcool;
3. Fixar o conjunto de perfusão fornecido à seringa;
4. Introduzir a agulha na veia escolhida. Em caso de usar um torniquete para melhor visualizar a veia, este deve ser removido antes de iniciar a injeção do Wilate. O sangue não deve fluir para a seringa devido ao risco de formação de coágulos;
5. Injetar a solução dentro da veia com uma velocidade lenta, não superior a 2-3 ml/minuto.

No caso de utilizar mais de um frasco de Wilate pode usar a mesma agulha de injeção e seringa. O conjunto de transferência só pode ser usado uma vez. Todo o produto remanescente e o material utilizado devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.
Rua dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dto.
1700 – 268 Lisboa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Wilate 500 nr.: 5433925
Wilate 1000 nr.: 5433933

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09.01.2012
Data da última renovação: 21.12.2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2021