

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: WILATE®
(Factor VIII de coagulación humano y Factor Von Willebrand humano.

Forma farmacéutica: Liofilizado para inyección IV

Fortaleza: 500 UI FVIII/500 UI VWF, 1000 UI FVIII/1000 UI VWF

Presentación: Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de liofilizado más 1 estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 5.0 mL o 10 mL de disolvente, 1 jeringuilla de polipropileno estéril, 1 kit de transferencia (una aguja de doble punta de acero inoxidable CrNi 18/10 y un filtro de aguja para inyección de poliéster 20 µm), 1 equipo de micro-infusión (mariposa) y 2 apósitos con alcohol.

Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza.

Fabricante, ciudad, país: 1. OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES, MBH, Viena, Austria.
Producto terminado
Disolvente.

Número de Registro Sanitario: B-19-040-B02

Fecha de Inscripción: 20 de junio de 2019

Composición: Cada bulbo de liofilizado contiene:

Sustancia	Cantidad	Referencia de Calidad
Factor VIII de la coagulación humano	100 UI	Ph. Eur
Factor de Von Willenbrand humano	100 UI	Ph. Eur

Cada bulbo de disolvente con 5 mL ó 10 mL contiene:

Sustancia	Cantidad	Referencia de Calidad
Agua de inyección	5,0 mL	Ph. Eur
	10,0 mL	Ph. Eur
Polisorbato 80	0.1%	Ph. Eur

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar entre 2 y 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Prevención y tratamiento de la hemorragia o de la hemorragia quirúrgica en la enfermedad de von Willebrand (VWD), cuando el tratamiento con solo desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes

Precauciones:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Con WILATE® son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico.

Los pacientes deben ser informados de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento médico estándar para el shock.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y de los grupos de plasma para detectar marcadores específicos de infección y la inclusión de fases de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus.

A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra los virus sin envoltura, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Debe considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban productos de VWF humano/factor VIII de forma regular/repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre WILATE® a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Eventos tromboembólicos

Cuando se utiliza un producto que contiene VWF/FVIII, el médico tratante debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede provocar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos de FVIII que contienen VWF, deben controlarse los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Existe un riesgo de aparición de eventos trombóticos cuando se utilizan productos con FVIII que contienen VWF, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser monitorizados para detectar signos tempranos de trombosis. Debe instaurarse la profilaxis contra la tromboembolia venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Inhibidores

Los pacientes con VWD, especialmente los de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del VWF. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad VWF: RCo esperados, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, deberá realizarse un ensayo apropiado para determinar si existe un inhibidor del VWF. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con VWF puede no ser eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con trastornos hemostáticos.

Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de las personas con hemofilia A.

Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma mediante el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más elevado en los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de toda la vida, aunque el riesgo es infrecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, ya que los títulos bajos presentan menos riesgo de respuesta clínica insuficiente que los títulos altos. En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser cuidadosamente monitorizados para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, deben realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

Este medicamento contiene hasta 58.7 mg de sodio por vial para 500 UI de VWF y FVIII/vial, y hasta 117.3 mg de sodio por vial para 1000 UI de VWF y FVIII/vial, lo que equivale al 2.94% y al 5.87%, respectivamente, de la ingesta diaria máxima recomendada por la WHO de 2 g de sodio para un adulto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, eritema, prurito, erupción cutánea, cefalea, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, disnea, hormigueo, vómitos, respiración sibilante), que en algunos casos puede evolucionar a anafilaxia grave (incluido shock).

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Los pacientes con VWD, especialmente los de tipo 3, pueden desarrollar muy raramente anticuerpos neutralizantes contra el VWF. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Estos anticuerpos están estrechamente relacionados con las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo de aparición de eventos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Debe instaurarse una profilaxis contra la tromboembolia venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

En pacientes que reciben productos con FVIII que contienen VWF, unos niveles plasmáticos excesivos de FVIII: C pueden aumentar el riesgo de episodios trombóticos.

Hemofilia A

Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con WILATE® ver sección 5.1. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Para información sobre la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección Precauciones

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, estudios de seguridad post-comercialización y de otras fuentes post-comercialización, categorizadas según la Clase de Órgano del Sistema (SOC) de MedDRA, el Nivel de Término Preferido (PT) y la frecuencia.

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para las reacciones adversas poscomercialización notificadas espontáneamente, la frecuencia de notificación se clasifica como desconocida.

Sistema Estándar MedDRA de Clase de Órgano (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Shock anafiláctico	Muy rara
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fiebre	Poco frecuente
	Dolor torácico	Desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTPs)*
	Inhibición del factor de von Willebrand	Muy frecuente (PUPs)* Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Desconocida

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para la descripción de reacciones adversas seleccionadas, véase la sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Posología y modo de administración:

El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. El producto es de un solo uso y debe administrarse todo el contenido del vial. En caso de que quede algún contenido, debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

La relación entre VWF: RCo y FVIII: C es de 1:1. Por lo general, 1 UI/kg de peso corporal de VWF: RCo y FVIII:C eleva el nivel plasmático en un 1.5-2% de la actividad normal de la proteína respectiva. Por lo general, se necesitan entre 20 y 50 UI WILATE®/kg de peso corporal para lograr una hemostasia adecuada. Esto elevará el VWF: RCo y el FVIII: C en los pacientes en aproximadamente un 30 a 100%.

Puede ser necesaria una dosis inicial de 50 a 80 UI WILATE®/kg de peso corporal, especialmente en pacientes con VWD tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles plasmáticos adecuados puede requerir dosis más altas que en otros tipos de VWD.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar el uso de WILATE® en niños menores de 6 años.

Prevención de hemorragias en caso de cirugía o traumatismo grave:

Para prevenir hemorragias en caso de intervención quirúrgica, WILATE® debe administrarse 1- 2 horas antes del inicio del procedimiento quirúrgico. Se deben alcanzar niveles de VWF: RCo de ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) y niveles de FVIII: C ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Debe volver a administrarse una dosis adecuada cada 12-24 horas de tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y la gravedad de la hemorragia, y de los niveles tanto de VWF: RCo como de FVIII: C.

En pacientes que reciben productos que contienen VWF/FVIII, los niveles plasmáticos de FVIII: C deben ser monitoreados para revelar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C, que pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. En caso de que se observen niveles plasmáticos excesivos de FVIII: C, debe considerarse la reducción de la dosis y/o la prolongación del intervalo entre dosis o el uso de un producto de FVIII que contenga un nivel bajo de FVIII.

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con VWD, deben administrarse dosis de 20-40 UI/kg de peso corporal 2 o 3 veces por semana. En algunos casos, como en pacientes con hemorragias gastrointestinales, pueden ser necesarias dosis más altas.

Hemofilia A

Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se aconseja una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis que debe administrarse y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al tratamiento con factor VIII, mostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas importantes en particular, es indispensable un seguimiento preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de concentrado de la WHO para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la constatación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal eleva el nivel plasmático entre un 1.5 y un 2% de la actividad normal. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 UI/kg

La cantidad para administrar y la frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en el caso individual. En el caso de los siguientes acontecimientos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe descender por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dl) en el periodo correspondiente.

La siguiente tabla puede utilizarse para guiar la dosificación en episodios de hemorragia y cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de intervención quirúrgica	Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado por el dolor o se logre la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor incluida la extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la curación.
Cirugía mayor	80 – 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo de hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Perfusión continua:

Antes de la cirugía, debe realizarse un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento. La velocidad de perfusión inicial puede calcularse como sigue:

Velocidad de perfusión (UI/kg/h) = aclaramiento (ml/kg/h) x nivel deseado en estado estacionario (UI/mL)

Después de las 24 horas iniciales de perfusión continua, el aclaramiento debe calcularse de nuevo cada día utilizando la ecuación de estado estacionario con el nivel medido y la velocidad de perfusión conocida.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar el uso de WILATE® en la hemofilia A en niños menores de 6 años.

Método de administración

Uso intravenoso.

La velocidad de inyección o perfusión no debe superar los 2-3 ml por minuto.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, ver sección precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han descrito interacciones del factor VIII de la coagulación humana con otros medicamentos.

Uso en embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios de reproducción animal con VWF/factor VIII.

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

No se dispone de experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

WILATE® debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes con deficiencia de VWF sólo si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el parto confiere un mayor riesgo de episodios hemorrágicos en estas pacientes.

Hemofilia A

Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, WILATE® sólo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

WILATE® no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se han descrito síntomas de sobredosis con VWF humano o factor VIII. Pueden producirse acontecimientos tromboembólicos en caso de sobredosis importante.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B02BD06:

Grupo farmacoterapéutico: B: Agentes de la sangre y órganos hematopoyéticos, B02: Antihemorrágicos, B02B: Vitamina k y otros hemostáticos; B02BD: factores de la coagulación sanguínea.

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

El VWF (procedente del concentrado) es un constituyente normal del plasma humano y se comporta de la misma manera que el VWF endógeno.

La administración de VWF permite corregir las anomalías hemostáticas que presentan los pacientes que padecen deficiencia de VWF (VWD) a dos niveles:

- El VWF restablece la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular en el lugar de la lesión vascular (ya que se une tanto al subendotelio vascular como a la membrana plaquetaria), proporcionando una hemostasia primaria, como demuestra la reducción del tiempo de hemorragia. Este efecto es inmediato y se sabe que depende en gran medida del nivel de polimerización de la proteína;
- El VWF produce una corrección retardada de la deficiencia de factor VIII asociada. Administrado por vía intravenosa, el VWF se une al factor VIII endógeno (producido normalmente por el paciente) y, al estabilizar este factor, evita su rápida degradación.

Por este motivo, la administración de VWF puro (producto de VWF con un bajo nivel de factor VIII) restablece el nivel de FVIII: C a la normalidad como efecto secundario tras la primera perfusión. La administración de un preparado de VWF que contiene factor VIII restablece el nivel de FVIII: C a la normalidad inmediatamente después de la primera perfusión.

Además de su función como proteína protectora del factor VIII, el VWF interviene en la adhesión de las plaquetas a las zonas de lesión vascular y en la agregación plaquetaria.

Hemofilia A

El complejo factor VIII/factor von Willebrand está formado por dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y puede formarse un coágulo.

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, debido a la disminución de los niveles de FVIII: C, que provoca hemorragias profusas en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de sustitución se aumentan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo que permite corregir temporalmente la deficiencia de factor y las tendencias hemorrágicas.

Cabe destacar que la tasa anualizada de hemorragias (ABR) no es comparable entre los distintos concentrados de factor ni entre los distintos estudios clínicos.

Además de su función como proteína protectora del factor VIII, el factor de von Willebrand interviene en la adhesión de las plaquetas a las zonas de lesión vascular y en la agregación plaquetaria.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Enfermedad de Von Willebrand (VWD)

El VWF (procedente del concentrado) es un constituyente normal del plasma humano y actúa como el VWF endógeno.

A partir del metaanálisis de tres estudios farmacocinéticos en los que participaron 24 pacientes evaluables con todos los tipos de VWD, se observaron los siguientes resultados.

Parámetro	Todos los tipos de 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.
Recuperación (%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	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
Aclaramiento (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

Clave: AUC = área bajo la curva; MRT = tiempo de permanencia medio

Hemofilia A

El factor VIII (procedente del concentrado) es un constituyente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno. Tras la inyección del producto, aproximadamente entre dos tercios y tres cuartos del factor VIII permanecen en la circulación. El nivel de actividad del factor VIII alcanzado en el plasma debe situarse entre el 80 y el 120% de la actividad prevista del factor VIII.

La actividad del factor VIII plasmático disminuye mediante un decaimiento exponencial en dos fases. En la fase inicial, se produce la distribución entre el compartimento intravascular y otros compartimentos (fluidos corporales) con una semivida de eliminación del plasma de 3 a 6 horas. En la fase posterior, más lenta, la semivida varía entre 8 y 18 horas, con una media de 15 horas. Esto corresponde a la verdadera semivida biológica.

En un estudio clínico realizado en 12 pacientes (ensayo cromogénico, doble medición) se observaron los siguientes resultados):

Parámetro	Visita inicial		Visita a los 6 meses	
	Media	SD	Media	SD
Recuperación %IU/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
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
Aclaramiento mL/h/kg	FVIII:C 3.37	0.86	FVIII:C 3.24	1.04

Clave: AUC = área bajo la curva; MRT = tiempo medio de permanencia; SD = desviación estándar

Datos preclínicos sobre seguridad

El VWF y el FVIII de WILATE® son componentes normales del plasma humano y actúan como el VWF/FVIII endógeno.

Las pruebas convencionales de seguridad de estos compuestos en animales de laboratorio no aportarían información útil a la experiencia clínica existente y, por lo tanto, no son necesarias.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones para la reconstitución:

1. Calentar el Polvo y el Disolvente en los viales cerrados hasta temperatura ambiente. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.
2. Retirar los tapones del vial de polvo y del vial de disolvente y limpiar los tapones de goma con una torunda de alcohol.
3. Retire la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja.
A continuación, perfora el centro del tapón de goma del vial de disolvente con la aguja en posición vertical.
Para extraer completamente el líquido del vial de disolvente, la aguja debe introducirse en el tapón de goma de forma que apenas penetre en el tapón y quede visible en el vial.
4. Retire la cubierta protectora del otro extremo largo de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja.
Sostenga el vial de disolvente boca abajo sobre el vial de polvo en posición vertical y perfora rápidamente el centro del tapón de goma del vial de concentrado con la aguja. El vacío en el interior del vial de concentrado aspira el disolvente.
5. Retire la aguja de doble punta con el vial de disolvente vacío del vial de polvo y, a continuación, gire lentamente el vial hasta que el concentrado se disuelva por completo. WILATE® se disuelve rápidamente a temperatura ambiente formando una solución clara.

El medicamento reconstituido debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración.

La solución es de transparente a ligeramente opalescente. Si el concentrado no se disuelve completamente o se forma un agregado, no debe utilizarse el preparado.

Utilizar inmediatamente la solución preparada para evitar la contaminación microbiana.

Utilice únicamente el equipo de perfusión suministrado. El uso de otros equipos de inyección/perfusión puede causar riesgos adicionales y el fracaso del tratamiento.

Instrucciones para la inyección:

Como medida de precaución, debe medirse la frecuencia del pulso del paciente antes y durante la inyección del FVIII. Si se produce un marcado aumento de la frecuencia del pulso, debe reducirse la velocidad de inyección o interrumpirse la administración.

1. Una vez reconstituido el polvo de la forma descrita anteriormente, retire la tapa protectora de la aguja de filtro y perfora el tapón de goma del vial de concentrado.
2. Retire el capuchón de la aguja del filtro y acople la jeringa.
3. Dar la vuelta al vial con la jeringa acoplada e introducir la solución en la jeringa.
4. Limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol.
5. Retire la aguja de filtro de la jeringa y coloque en su lugar la aguja de perfusión de mariposa.
6. Inyectar la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta de 2-3 ml/minuto.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-12-26.