FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wilate® 500, 500 UI FvW/500 UI FVIII, polvo y disolvente para solución inyectable

Wilate® 1000, 1000 UI FvW/1000 UI FVIII, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Wilate® se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable. Cada vial tiene un contenido nominal de 500 UI/1000 UI de factor de von Willebrand humano (FvW) y factor VIII de coagulación humano (FVIII).

El producto contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor de von Willebrand humano cuando se reconstituye con 5 ml/10 ml de agua para preparaciones inyectables con un 0,1 % de polisorbato 80.

La actividad específica de Wilate® es ≥67 UI FvW:RCo/mg proteína.

La potencia del FVW (UI) se mide teniendo en cuenta la actividad del cofactor de ristocetina (FvW:RCo) comparado con el Estándar Internacional del Concentrado del Factor de von Willebrand (OMS).

El producto contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor VIII de coagulación humano cuando se reconstituye con 5 ml/10 ml de agua para preparaciones inyectables con un 0,1% de polisorbato 80.

La potencia (UI) se determina usando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Wilate® es ≥67 UI FVIII:C/mg proteína.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Wilate® 500: 11,7 mg de sodio por ml de solución reconstituida (58,7 mg de sodio por vial).

Wilate® 1000: 11,7 mg de sodio por ml de solución reconstituida (117,3 mg de sodio por vial).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco o amarillo pálido ó sólido friable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

Tratamiento y profilaxis de la hemorragia o sangrados en cirugías en pacientes con EvW, cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico especialista en el tratamiento de trastornos de la coagulación. El producto es de un solo uso y hay que administrar todo el contenido del vial. En caso de que quede algo de contenido, éste debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

La relación entre FvW:RCo y FVIII:C es 1:1. Generalmente, 1 UI/kg PC FvW:RCo y FVIII:C aumenta el nivel plasmático 1,5-2% de la actividad normal de la proteína respectiva. Normalmente, se necesita alrededor de 20 a 50 UI Wilate®/kg PC para alcanzar una hemostasis adecuada. Esto aumentará el FvW:RCo y FVIII:C en los pacientes aproximadamente de un 30 a un 100%.

Puede requerirse una dosis inicial de 50 a 80 UI Wilate®/kg PC, especialmente en pacientes con EvW tipo 3, en los que para mantener los niveles adecuados de plasma pueden ser necesarias dosis más altas que para otros tipos de EvW.

Población pediátrica

Los datos para recomendar el uso de Wilate® en niños menores de 6 años son insuficientes.

Prevención de la hemorragia en caso de cirugía o trauma grave:

Para la prevención de la hemorragia en caso de cirugía debe administrarse Wilate® 1-2 horas antes de comenzar el procedimiento quirúrgico. Deben alcanzarse niveles de FvW:RCo ≥ 60 UI/dl (≥ 60%) y los niveles de FVIII:C ≥ 40 UI/dl (≥ 40%).

Hay que volver a administrar una dosis adecuada cada 12-24 horas de tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, así como de los niveles de FvW:RCo y FVIII:C.

En pacientes tratados con productos de FvW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para revelar los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C, los cuales pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio. En caso de observarse niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C, hay que considerar la reducción de las dosis y/o prolongar el intervalo de administración o el uso de un producto de FvW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Profilaxis:

Para una profilaxis antihemorrágica a largo plazo en pacientes EvW, deben administrarse dosis de 20-40 UI/kg de peso corporal 2 ó 3 veces por semana. En algunos casos, como en pacientes con sangrado gastrointestinal, pueden ser necesarias dosis más altas.

Hemofilia A

Supervisión del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para poder orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones 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 con sobrepeso. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante pruebas de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la intensidad de la hemorragia, así como 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 OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (respecto al plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (respecto a un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una unidad internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a esa cantidad de FVIII en un mililitro de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático en un 1,5 y 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 UI/kg

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración debe estar siempre orientada a la eficacia clínica en cada caso individual. En caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del plasma normal o en UI/dl) en el periodo correspondiente.

Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación para episodios hemorrágicos y cirugía.

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)**	**Frecuencia de administración/Duración de la terapia (días)**
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral.	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, como indica el dolor se resuelva o se consiga la cicatrización
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 ó 4 días ó más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragia amenazante para	60 – 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de administración/Duración de la terapia (días)
la vida		horas hasta que remita el peligro.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la cicatrización.
Cirugía mayor	80 – 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, después continuar la terapia al menos durante otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo frente a las 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 más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de administración más cortos o dosis más elevadas.

Perfusión continua:

Antes de una operación quirúrgica, hay que realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento. La velocidad inicial de perfusión puede calcularse de la siguiente manera:

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

Después de las primeras 24 horas de perfusión continua, debe calcularse de nuevo el aclaramiento cada día usando la ecuación del estado estacionario con el nivel que se ha determinado y la velocidad de perfusión conocida.

Población pediátrica

Los datos para recomendar el uso de Wilate® para la hemofilia A en niños menores de 6 años son insuficientes.

Forma de administración

Vía intravenosa

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de manera clara el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Es posible que se den reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Wilate®. Este medicamento contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se deberán aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de los donantes, cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos para la inactivación/eliminación viral en el proceso de producción. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), así como para el virus sin cubierta de la hepatitis A. Estos procedimientos pueden tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede resultar seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o con eritropoyesis incrementada (p.e. en anemia hemolítica).

Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que estén recibiendo de forma regular/repetida concentrados de FvW/factor VIII derivado de plasma humano.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Wilate® se registre el nombre y el número de lote del producto con objeto de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

Acontecimientos tromboembólicos

Cuando se usa un producto de FvW que contiene FVIII, hay que advertir al médico que el tratamiento continuado puede producir un aumento excesivo de FVIII:C. En pacientes tratados con productos FvW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles excesivos y sostenidos de FVIII:C, que pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Existe un riesgo de aparición de episodios trombóticos cuando se administran productos FvW que contienen FVIII, en especial en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio. Por tanto, hay que monitorizar a los pacientes de riesgo para observar la presencia de cualquier signo

precoz de trombosis. Debe instituirse una profilaxis contra la tromboembolia venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Inhibidores

Los pacientes con EvW, especialmente los pacientes tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FvW. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad plasmática de FvW:Rco, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, habrá que llevar a cabo un análisis adecuado para determinar la posible presencia de un inhibidor FvW. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, la terapia FvW puede no ser eficaz y hay que considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe estar dirigido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con alteraciones hemostáticas.

Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas.

Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con presencia de factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento de sustitución con FVIII puede incrementar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con los catéteres

Si se necesita un catéter venoso central (CVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con los CVC, incluidas las infecciones locales, bacteriemia y trombosis en la zona del catéter.

Este medicamento contiene hasta 58,7 mg de sodio por vial de 500 UI FvW y FVIII y hasta 117,3 mg por vial de 1000 UI FvW y FVIII equivalente al 2,94 % y al 5,87 %, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han comunicado interacciones del factor VIII de coagulación humano con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con FvW/factor VIII.

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

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

Wilate® solo debe administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con deficiencia de FvW si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el parto aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos en estas pacientes.

Hemofilia A

Debido a la escasa frecuencia de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, Wilate® solo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Wilate® no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, sensación de irritación y escozor en el punto de la perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, eritema, prurito, erupción, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, cansancio, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, hormigueo, vómitos y sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxis severa (incluyendo shock).

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

Los pacientes con EvW, especialmente los pacientes tipo 3, en muy raras ocasiones pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del FvW. Si aparecen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará en si misma como una respuesta clínica inadecuada. Tales anticuerpos aparecen de forma estrechamente relacionada con las reacciones anafilácticas.

Por tanto, debe evaluarse la presencia de un inhibidor en aquellos pacientes que sufran reacciones anafilácticas.

En todos esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Existe riesgo de aparición de episodios trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo conocidos clínicos o de laboratorio. Debe instituirse una profilaxis frente a la tromboembolia venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

En pacientes tratados con productos FvW que contienen FVIII los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Hemofilia A

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Wilate®, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.Para información sobre seguridad frente a agentes transmisibles, ver sección 4.4

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente muestra una visión general de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y de otras fuentes poscomercialización, clasificadas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC), nivel de términos preferentes (TP) y frecuencia.

Las frecuencias se han evaluado conforme a la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para las reacciones adversas poscomercialización notificadas de manera espontánea, la frecuencia de notificación se clasifica como no conocida.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Shock anafiláctico	Poco frecuentes Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Dolor torácico	Poco frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII Inhibición del factor von Willebrand	Poco frecuentes (PTP)* Muy frecuentes (PUP)* Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar	Frecuencia no conocida

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para consultar la descripción de las reacciones adversas seleccionadas, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Puede comunicarlos directamente a través del sistema de farmacovigilancia del titular del Registro Sanitario en Perú, Grey Inversiones S.A.C.: farmacovigilancia@greyinversiones.com; para informar las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM), ayudando de esta manera a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con FvW o factor VIII humanos. En caso de sobredosis mayor pueden producirse episodios tromboembólicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: factores de coagulación:

factor de Von Willebrand y factor VIII de coagulación en combinación

Código ATC: B02BD06

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

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

La administración de FvW permite la corrección de los trastornos hemostáticos presentes en pacientes que sufren deficiencia de FvW (EvW) a dos niveles:

- El FvW restablece la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular en el lugar del daño vascular (ya que se une tanto al subendotelio como a la membrana plaquetaria), proporcionando hemostasis primaria como muestra el acortamiento del tiempo de sangrado. Este efecto se produce inmediatamente y se sabe que depende en gran medida del nivel de polimerización de la proteína;

- FvW produce una corrección retardada de la deficiencia asociada al factor VIII. El FvW administrado por vía intravenosa se une al factor VIII endógeno (que normalmente es producido por el paciente) y estabilizando este factor, evita su rápida degradación.
  Debido a esto, la administración de FvW puro (producto FvW con un bajo nivel de factor VIII) restablece el nivel de FVIII:C a la normalidad como un efecto secundario tras la primera perfusión.
  La administración de una preparación de FvW que contiene factor VIII restablece el nivel FVIII:C a la normalidad inmediatamente después de la primera perfusión.

Además de este papel como una proteína protectora del factor VIII, el FvW media la adhesión plaquetaria en las zonas del daño vascular y juega un papel en la agregación plaquetaria.

Hemofilia A

El complejo factor VIII/factor von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se administra a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina a trombina. Luego la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo.

La hemofilia A es un trastorno de la coagulación hereditario ligado al sexo debido a bajos niveles de FVIII:C y da como resultado un sangrado excesivo en las articulaciones, los músculos ó los órganos internos, producido de forma espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Los niveles plasmáticos de factor VIII son restituidos con la terapia de sustitución, consiguiéndose así corregir temporalmente la deficiencia del factor y las tendencias hemorrágicas.

Cabe destacar que la tasa de hemorragia anualizada (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

Además de su papel como proteína protectora del factor VIII, el factor von Willebrand media la adhesión de las plaquetas a los sitios de lesión vascular y desempeña un papel en la agregación de las plaquetas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de von Willebrand (EvW)

FvW (del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa como el FvW endógeno.

Se observaron los siguientes resultados basados en el meta análisis de tres estudios farmacocinéticos que incluían a 24 pacientes evaluables con EvW de todos los tipos.

	Todos los tipos EvW					**EvW tipo 1**					**EvW tipo 2**					**EvW tipo 3**				
Parámetro	**N**	Media	SD	Min.	Max.	**N**	Media	SD	Min.	Max.	**N**	Media	SD	Min.	Max.	**N**	Media	SD	Min.	Max.
Recuperación(%/IU/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
Semivida (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 medio de residencia

Hemofilia A

El factor VIII (del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno. Tras la inyección del producto, aproximadamente entre dos terceras partes y tres cuartas partes del factor VIII permanecen en la circulación. El nivel de actividad del factor VIII alcanzado en el plasma debe estar entre un 80-120% de la actividad del factor VIII prevista.

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

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

Parámetro	Visita basal		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/IU/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
Aclarameinto 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 residencia; SD = desviación estándar

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El FvW y el FVIII en Wilate® son componentes normales del plasma humano y actúan como el FvW/FVIII endógenos.

Los análisis convencionales de seguridad de este tipo de compuestos en animales de laboratorio no aportan información útil a la experiencia clínica, y por tanto, no son requeridos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: cloruro de sodio, glicina, sacarosa, citrato de sodio y cloruro de calcio
Disolvente: agua para preparaciones inyectables con un 0,1 % de polisorbato 80

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse simultáneamente con otros preparados intravenosos en el mismo set de perfusión.

Solo debe utilizarse el equipo de inyección/perfusión que se proporciona ya que puede fracasar el tratamiento como consecuencia de la adsorción de factor VIII/factor von Willebrand en la superficie interna de algunos equipos de inyección/perfusión.

6.3. Periodo de validez

3 años

Se ha demostrado que la solución reconstituida tiene una estabilidad de 4 horas a temperatura ambiente (max. +25°C). No obstante, para evitar la contaminación microbiológica, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial con polvo y el vial con disolvente a temperatura de 2°C a 8°C. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. No congelar.

No utilizar el producto directamente de la nevera. Dejar el disolvente y el polvo en los viales cerrados hasta alcanzar la temperatura ambiente. El producto puede conservarse a temperatura ambiente (max. +25°C) durante 2 meses. En este caso el periodo de validez finaliza 2 meses después de que el producto ha sido sacado de la nevera por primera vez. El paciente debe anotar el nuevo periodo de validez en el embalaje exterior. La solución reconstituida debe utilizarse solo en una ocasión. Se eliminará la solución que sobra.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase:

Wilate® 500, 500 UI FvW y 500 UI FVIII

Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo para solución inyectable y con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con disolvente por 5 mL + Caja de cartón con una bolsa de PE incoloro conteniendo 1 set de administración y reconstitución conformado por: 1 jeringa descartable por 10 mL, 1 set de transferencia (1 aguja de doble punta y 1 aguja con filtro de 20µm), 1 set de infusión (alita Nº 23G) y 2 toallitas impregnadas con alcohol; unidos por un precinto de seguridad de polietileno.

Wilate® 1000, 1000 UI FvW y 1000 UI FVIII

Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo para solución inyectable y con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con disolvente por 10 mL + Caja de cartón con una bolsa de PE incoloro conteniendo 1 set de administración y reconstitución conformado por: 1 jeringa descartable por 10 mL, 1 set de transferencia (1 aguja de doble punta y 1 aguja con filtro de 20µm), 1 set de infusión (alita Nº 23G) y 2 toallitas impregnadas con alcohol; unidos por un precinto de seguridad de polietileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Lea todas las instrucciones y sígalas cuidadosamente.
- No utilice Wilate® después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- Durante el procedimiento descrito a continuación, debe mantenerse la esterilidad.
- El medicamento reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas o cambios de color antes de su administración.

- La solución debe ser límpida o ligeramente opalescente. No usar soluciones turbias o que contengan sedimentos.
- Utilizar inmediatamente la solución preparada, para evitar una contaminación microbiana.
- Utilizar únicamente el set de perfusión que se incluye. El uso de otro equipo de inyección/perfusión puede ocasionar un riesgo adicional y el fracaso del tratamiento.

Instrucciones para la reconstitución:

Durante todo el proceso debe garantizarse la esterilidad del producto.

1. Retire las tapas de los viales del concentrado y del disolvente (Fig. 1), y limpie los tapones de goma con alcohol (Fig. 2).

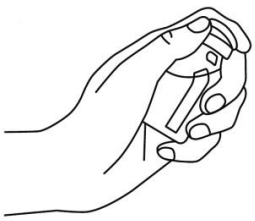

Fig. 1

Fig. 2

2. Retire la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta (Fig. 3), asegurándose de no tocar el sector expuesto de la misma. Perfore el centro del tapón de goma del vial disolvente con la aguja en posición vertical para poder retirar todo el disolvente del vial (Fig. 4). Introduzca la aguja en el tapón de forma tal que apenas penetre el tapón y se vea en el vial.

Fig. 3

Fig. 4

3. Retire la cubierta protectora del otro extremo de la aguja de doble punta (extremo largo) asegurándose de no tocar el sector expuesto (Fig. 5). Coloque el vial del disolvente invertido sobre el vial del concentrado (polvo liofilizado), y perfore rápidamente el centro del tapón de goma del concentrado (Fig. 6.). El vacío dentro del vial del concentrado hará que el agua fluya hacia él.

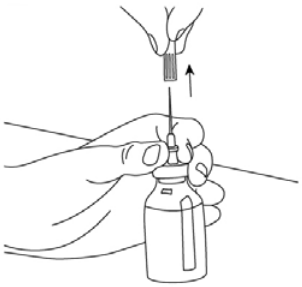

Fig. 5

Fig. 6

4. Retire la aguja y el vial vacío del disolvente (Fig. 7). A temperatura ambiente, disuelva completamente el concentrado moviendo circularmente el vial hasta conseguir una solución incolora (Fig. 8). La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente.

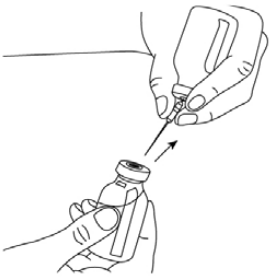

Fig. 7

Fig. 8

Desechar el vial de disolvente vacío.

Instrucciones para la inyección:

Como precaución debe tomarse la velocidad del pulso antes y durante la inyección. Si se produce un marcado incremento en la velocidad del pulso, reducir la velocidad de la inyección o interrumpir la administración durante un breve periodo de tiempo.

1. Una vez que la solución ha sido transferida, sujetar con firmeza el embolo de la jeringa (manteniéndolo hacia abajo) y extraer la jeringa. Desechar el vial vacío.
2. Limpiar la zona donde se va a poner la inyección con uno de los apósitos con alcohol que se incluyen
3. Acoplar la aguja de inyección que se incluye a la jeringa
4. Insertar la aguja de inyección en la vena escogida. Si ha empleado un torniquete para ver la vena con más facilidad, este torniquete debe ser liberado antes de empezar a inyectar Wilate. No debe fluir sangre al interior de la jeringa debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.
5. Inyectar la solución dentro de la vena a una velocidad lenta, no superior a 2–3 ml por minuto. Si usa más de un vial de polvo de Wilate para un tratamiento, puede utilizar la misma aguja de inyección y la misma jeringa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Wilate no debe mezclarse o inyectarse (con el mismo equipo de perfusión) con otros medicamentos. Utilizar solo el equipo de perfusión que se proporciona. El uso de otros equipos de inyección/perfusión puede causar riesgos adicionales y el fracaso del tratamiento (adsorción de FvW/factor VIII en las superficies internas de algunos equipos de perfusión).

Consulte a su médico o farmacéutico sobre cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fabricado por:
Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Viena, Austria.

Importado por:
Grey Inversiones S.A.C.
Lima, Perú

Fecha de Revisión: Diciembre 2023