

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar WILATE de forma segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa de WILATE.

**WILATE (complejo de factor de von Willebrand/factor VIII de la coagulación [humanos])
Polvo liofilizado para la solución para inyección intravenosa
Aprobación inicial de los Estados Unidos: 2009**

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1) 12/2023
Dosis y administración (2.2, 2.3) 11/2024

-----INDICACIONES Y USO-----

WILATE está indicado en niños y adultos con enfermedad de von Willebrand para:

- El tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos (1)
- El control perioperativo de las hemorragias (1)
- La profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos (1)

Wilate está indicado para la profilaxis de rutina en niños de 6 años de edad en adelante y adultos con enfermedad de von Willebrand.

WILATE está indicado en adolescentes y adultos con hemofilia A para:

- La profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos (1)
- El tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos (1)

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

Solo para uso intravenoso

Enfermedad de von Willebrand

- Use la siguiente fórmula para determinar la dosis necesaria (2.1):
$$\text{UI necesaria} = \text{peso corporal (PC) en kg} \times \text{aumento deseado de FvW:RCo (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$
- Ajuste la dosis y la duración del tratamiento de reemplazo según la gravedad de la EvW, la ubicación y la magnitud de la hemorragia y el estado clínico del paciente (2.1)
- El índice de infusión recomendado es de 2 a 4 ml/min

El tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos

Recomendaciones de dosis (2.1):

Tipo de hemorragias/	Dosis de carga (UI FvW:RCo/kg de PC)	Dosis de mantenimiento (UI FvW:RCo/kg de PC)	Objetivo terapéutico
Hemorragias menores	20-40 UI/kg	20-30 UI/kg cada 12 a 24 horas	Niveles mínimos de actividad de FvW:RCo y FVIII de >30 %
Hemorragias mayores	40-60 UI/kg	20-40 UI/kg cada 12 a 24 horas	Niveles mínimos de actividad de FvW:RCo y FVIII de >50%

Control perioperativo de las hemorragias

Recomendaciones de dosis (2.1):

Tipo de cirugía	Dosis de carga (UI FvW:RCo/kg de PC)	Dosis de mantenimiento (UI FvW:RCo/kg de PC)	Objetivo terapéutico
Cirugías menores (incluye extracción de dientes)	30-60 UI/kg	15-30 UI/kg o la mitad de la dosis de carga cada 12 a 24 horas durante un máximo de 3 días	Nivel máximo de FvW:RCo del 50 % después de la dosis de carga y niveles mínimos de >30 % durante las dosis de mantenimiento
Cirugías mayores	40-60 UI/kg	20-40 UI/kg o la mitad de la dosis de carga cada 12 a 24 horas durante un máximo de 6 días o más	Nivel máximo de FvW:RCo del 100 % después de la dosis de carga y niveles mínimos de >50 % durante las dosis de mantenimiento

Para disminuir el riesgo de trombosis perioperativa, los niveles de actividad del FVIII no deben exceder el 250 %.

Profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

Recomendaciones de dosis (2.1):

Pacientes	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las infusiones
De 6 años de edad en adelante	20 – 40 UI/kg	Dos o tres veces por semana

Hemofilia A

- Una unidad internacional (UI) de actividad del factor VIII (FVIII) por kg de peso corporal aumenta el nivel de FVIII circulante en aproximadamente 2 UI/dl (1.7 UI/dl para adolescentes y 2.3 UI/dl para adultos) (2.1).
- Use la siguiente fórmula para determinar la dosis necesaria (2.1):
UI necesaria = peso corporal (PC) en kg x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)
- El índice de infusión recomendado es de 2 a 4 ml/min
- Dosis para la profilaxis de rutina (2.1):

Pacientes	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las infusiones
Adolescentes y adultos	20-40 UI/kg	Cada 2 a 3 días

- Dosis para el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos (2.1)

Tipo de hemorragias	Dosis recomendada (UI/kg de peso corporal)	Frecuencia de administración (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor	30-40	Repetir cada 12 a 24 horas	Al menos 1 día, hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada	30-40	Repetir cada 12 a 24 horas	De 3 a 4 días o más, hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor	35-50	Repetir cada 12 a 24 horas	De 3 a 4 días o más, hasta que se resuelva la hemorragia
Que pone en riesgo la vida	35-50	Repetir cada 8 a 24 horas	Hasta que se resuelva la amenaza

- Dosis individual según el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, el nivel de FVIII, la presencia de inhibidores y el estado clínico del paciente (2.1).

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

WILATE está disponible como un polvo estéril y liofilizado para la reconstitución para inyección intravenosa, y se presenta en las siguientes concentraciones nominales por vial de una sola dosis (3):

- Actividades de 500 UI de FvW:RCo y 500 UI de FVIII en 5 ml
- Actividades de 1000 UI de FvW:RCo y 1000 UI de FVIII en 10 ml

CONTRAINDICACIONES

No lo use en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas, incluidas las reacciones anafilácticas o las reacciones sistémicas graves a productos derivados de plasma humano, cualquier ingrediente de la formulación o los componentes del envase (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Es posible que se produzcan anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves (5.1).
- Pueden producirse eventos tromboembólicos. Controle los niveles en plasma de la actividad del FVIII (5.2).
- Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes del FVIII y del FvW, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 (5.3).
- WILATE está hecho de plasma humano e implica el riesgo de transmisión de agentes infecciosos (5.4).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) en estudios clínicos sobre la enfermedad de von Willebrand fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria, malestar en el pecho y mareos (6.1).

La reacción adversa más común ($\geq 1\%$) en estudios clínicos sobre la hemofilia A fue pirexia (fiebre) (6.1).

Para reportar SUPUESTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Octapharma USA Inc. al 1-866-766-4860 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte el punto 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: Noviembre de 2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis
- Preparación y reconstitución
- Administración

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad
- Eventos tromboembólicos
- Anticuerpos neutralizantes
- Agentes infecciosos transmisibles
- Control y análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia después de la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE ETIQUETA PARA EL PACIENTE APROBADA POR LA FDA

*No se detallan las secciones y subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

WILATE está indicado en niños y adultos con enfermedad de von Willebrand para:

- El tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos
- El control perioperativo de las hemorragias
- La profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

WILATE está indicado en adolescentes y adultos con hemofilia A para:

- La profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos
- El tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la reconstitución

2.1 Dosis

- Comience el tratamiento con la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.
- Cada vial de WILATE tiene una etiqueta con la cantidad de actividad del factor de von Willebrand (FvW) en unidades internacionales (UI) calculada con la prueba de cofactor de ristocetina (FvW:RCo) y la actividad del factor VIII (FVIII) de la coagulación calculada con la prueba de sustrato cromogénico.
- La cantidad de unidades de actividad del FvW:RCo y FVIII administradas se expresa en UI, que está relacionada con los estándares actuales de la OMS para los productos con FvW y FVIII. Las actividades del FvW:RCo y FVIII en plasma se expresan como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en UI (relativo a los Estándares Internacionales para las actividades del FvW:RCo y el FVIII en plasma). Una UI de actividad del FvW:RCo se define según la cantidad de FvW:RCo que hay en un ml de plasma humano normal. Una UI de actividad del FVIII se define según la cantidad de factor VIII que hay en un ml de mezcla de plasma humano normal. La proporción entre las actividades del FvW:RCo y del FVIII en WILATE es de aproximadamente 1:1.

EvW

- Calcule la dosis necesaria de FvW:RCo según el hallazgo empírico de que 1 UI de FvW:RCo por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FvW en aproximadamente un 2 % de la actividad normal o 2 UI/dl, usando la siguiente fórmula:

$$UI\ necesaria = peso\ corporal\ (kg) \times aumento\ deseado\ de\ FvW:RCo\ (\%) \ (UI/dl) \times 0.5\ (UI/kg\ por\ UI/dl)$$

$$Aumento\ esperado\ de\ FvW:RCo\ (\% \ de\ nivel\ normal) = \frac{2 \times UI\ administradas}{peso\ corporal\ (kg)}$$

- Ajuste la dosis y la frecuencia de administración según la eficacia clínica en el paciente individual.

Administración para las hemorragias

En la [Tabla 1](#), se muestra una guía de administración para el tratamiento de hemorragias mayores y menores.

Tabla 1 Administración para el tratamiento de hemorragias mayores y menores en todos los tipos de EvW

Tipo de hemorragias	Niveles mínimos de actividad de FvW:RCo y FVIII (% de nivel normal)	Dosis de carga (UI FvW:RCo/kg de peso corporal)	Dosis de mantenimiento (UI FvW:RCo/kg de peso corporal)	Frecuencia de administración (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor	>30	20-40	20-30	Repetir según sea necesario 12-24	Durante un máximo de 3 días
Mayor	>50	40-60	20-40	Repetir según sea necesario 12-24	Durante un máximo de 5 a 7 días

- Ajuste la dosis según la magnitud y la ubicación de la hemorragia y el estado clínico del paciente. En pacientes con EvW tipo 3, quienes tienen hemorragias gastrointestinales (GI) pueden necesitar dosis más altas.
- Repita las dosis según sea necesario luego de controlar repetidamente las mediciones clínicas y de laboratorio adecuadas.
- Realice los análisis de laboratorio correspondientes del plasma del paciente a intervalos adecuados para garantizar que se hayan alcanzado y mantenido los niveles correctos de actividad del FvW:RCo y del FVIII.

Administración para las cirugías

En la [Tabla 2](#), se muestra una guía de administración para las cirugías menores y mayores.

Tabla 2 Administración para el tratamiento en cirugías menores y mayores de todos los tipos de EvW

Tipo de cirugía	Dosis de carga (UI FvW:RCo/kg de peso corporal) (dentro de las 3 horas previas a la cirugía)	Niveles máximos de FvW:RCo (% de nivel normal)	Dosis de mantenimiento (UI FvW:RCo/kg de peso corporal)	Niveles mínimos de FvW:RCo (% de nivel normal)	Frecuencia de administración (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor (incluye extracción de dientes)	30-60	50	15-30 o la mitad de la dosis de carga	>30	12-24	Hasta que se produzca la cicatrización de la herida, durante un máximo de 3 días
Mayor	40-60	100	20-40 o la mitad de la dosis de carga	>50	12-24 (al menos 2 dosis dentro de las primeras 24 horas posteriores al inicio de la cirugía)	Hasta que se produzca la cicatrización de la herida, durante un máximo de 6 días o más

Para disminuir el riesgo de trombosis perioperativa, los niveles de actividad del FVIII no deben exceder el 250 %.

Mientras que en la Tabla 2 se muestra un rango de administración que se espera que proporcione los niveles máximos deseados de FvW:RCo, el siguiente es un ejemplo de cómo calcular la dosis de carga según la RIV individual del paciente, que se debe determinar antes de la cirugía.

- Antes de la cirugía, mida la recuperación incremental *in vivo* (RIV) y evalúe la actividad plasmática inicial del FvW:RCo. La RIV para el FvW:RCo proporciona el aumento en UI/dl por UI/kg de peso corporal infundido y se puede medir y calcular de la siguiente manera:

- Mida el FvW:RCo en plasma en el punto inicial
- Infunda 60 UI de FvW:RCo/kg de WILATE de forma intravenosa a la hora 0
- Mida el FvW:RCo en plasma 30 minutos después de la infusión

$$RIV = (FvW:RCo \text{ en plasma}_{30 \text{ min}} - FvW:RCo \text{ inicial}) / 60 \text{ UI kg}$$

- El cálculo de la dosis de carga requiere cuatro valores: el nivel máximo objetivo de FvW:RCo en plasma, el nivel de FvW:RCo inicial, el peso corporal (PC) en kilogramos y la RIV. Si el cálculo de la RIV real excede los 2.5, use 2.5 para calcular la dosis de carga recomendada a fin de evitar administrar una dosis insuficiente. Si la RIV no está disponible, se puede calcular una dosis estandarizada basada en una supuesta RIV de FvW:RCo de 2.0 UI/dl por UI/kg de WILATE administrado.

Ejemplo:

Suposición: Valor inicial de FvW:RCo = 10 UI/dl y nivel objetivo de FvW:RCo = 100 UI/dl = Δ 90 UI/dl

Suposición: Peso del paciente = 75 kg, RIV del paciente = 1.8 (UI/dl)/(UI/kg)

$$\text{Dosis de carga} = \frac{90 \text{ UI/dl} \times 75 \text{ kg}}{1.8 \text{ (UI/dl)/(UI/kg)}} = 3,750 \text{ UI de FvW:RCo}$$

- Cuando sea posible después de la cirugía, realice los análisis de laboratorio correspondientes del plasma del paciente una vez al día después de la cirugía para garantizar que se hayan alcanzado y mantenido los niveles correctos de actividad del FvW:RCo y del FVIII. Para disminuir el riesgo de trombosis perioperativa, los niveles de actividad del FVIII no deben exceder el 250 %. [2]

Administración para la profilaxis de rutina

En la [Tabla 3](#), se muestra una guía para administrar WILATE para profilaxis de rutina con el objetivo de reducir la frecuencia de las hemorragias. La administración exacta se debe definir según la gravedad de la EvW y el estado clínico y la respuesta del paciente.

Tabla 3 Administración para la profilaxis de rutina

Pacientes	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las infusiones
De 6 años de edad en adelante	20 – 40 UI/kg	Dos o tres veces por semana

Hemofilia A

- El cálculo de la dosis de factor VIII necesaria se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2 % de la actividad normal o 2 UI/dl cuando se evalúa con la prueba de coagulación de una etapa. Use la siguiente fórmula para determinar la dosis necesaria:

$$UI \text{ necesaria} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

$$\text{Aumento esperado del factor VIII (\% del valor normal)} = \frac{2 \times UI \text{ administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

- La dosis y la duración del tratamiento dependen del peso del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, el nivel de FVIII y la presencia de inhibidores. Valore la dosis y la frecuencia según la respuesta clínica del paciente, las necesidades individuales, la gravedad de la deficiencia, la gravedad de la hemorragia, el nivel de FVIII deseado, la presencia de inhibidores y el estado clínico del paciente. Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, semivida, recuperación in vivo) y clínicas a WILATE.

Profilaxis de rutina

En la [Tabla 4](#), se muestra una guía para administrar WILATE para profilaxis de rutina con el objetivo de reducir la frecuencia de las hemorragias. La administración exacta se debe definir según el estado clínico y la respuesta del paciente.

Tabla 4 Administración para la profilaxis de rutina

Pacientes	Dosis recomendada (UI/kg de peso corporal)	Frecuencia de las infusiones
Adolescentes y adultos	20-40 UI/kg	Cada 2 a 3 días

Administración para las hemorragias

En la [Tabla 5](#), se muestra una guía de administración para el tratamiento de hemorragias.

Tabla 5 Administración para el tratamiento de hemorragias

Tipo de hemorragias*	Dosis recomendada (UI/kg de peso corporal)	Frecuencia de administración (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor	30-40	Repetir cada 12 a 24 horas	Al menos 1 día, hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada	30-40	Repetir cada 12 a 24 horas	De 3 a 4 días o más, hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor	35-50	Repetir cada 12 a 24 horas	De 3 a 4 días o más, hasta que se resuelva la hemorragia
Que pone en riesgo la vida	35-50	Repetir cada 8 a 24 horas	Hasta que se resuelva la amenaza

*Las hemorragias menores pueden incluir, por ejemplo, inicio temprano de hemorragias en los músculos y las articulaciones sin síntomas visibles, como muy pocos cambios o ninguno en la amplitud de movimiento de la articulación afectada, restricción leve de la movilidad y la actividad, raspaduras, cortes superficiales, hematomas, hemorragias bucales superficiales y la mayoría de las hemorragias nasales; las hemorragias moderadas pueden incluir, por ejemplo, hemorragias avanzadas en los tejidos blandos y hemorragias musculares en las extremidades, hemorragias en el espacio articular, como el codo, la rodilla, el tobillo, la muñeca, el hombro, la cadera, el pie o el dedo; las hemorragias mayores pueden incluir, por ejemplo, hemorragias complicadas en las articulaciones, hemorragias en los músculos pélvicos, los ojos y las hemorragias potencialmente mortales pueden incluir, por ejemplo, hemorragias en el abdomen, el sistema digestivo o el pecho, hemorragias en el sistema nervioso central, hemorragias en el área del cuello, la garganta o la faringe u otros traumatismos mayores.

- Parámetros de control
 - Controle los niveles de FVIII en plasma periódicamente para evaluar la respuesta individual del paciente al régimen de administración.
 - Si los estudios sobre la administración determinaron que un paciente en particular muestra una respuesta más baja/más alta de lo esperado y una semivida más corta/más prolongada, ajuste la dosis y la frecuencia de administración según corresponda.
 - El hecho de no alcanzar el nivel de FVIII:C esperado o no controlar la hemorragia después de una dosis calculada correctamente puede indicar el desarrollo de un inhibidor (un anticuerpo contra el FVIII:C). Cuantifique el nivel de los inhibidores con los procedimientos de laboratorio correspondientes y documente su presencia. El tratamiento con WILATE en estos casos se debe personalizar.

2.2 Preparación y reconstitución

- WILATE viene con un dispositivo de transferencia Nextaro® para la reconstitución del polvo liofilizado en el diluyente, una jeringa de 10 ml, un set de infusión y dos toallitas con alcohol.
- Reconstituya el polvo solo directamente antes de la inyección. Como WILATE no contiene conservantes, use la solución dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución.

Instrucciones para la reconstitución:

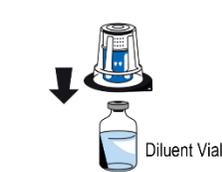


Fig. 1

1) Temple el polvo (WILATE) y el diluyente que están en los viales cerrados hasta que alcancen la temperatura ambiente. Si usa un baño de agua para templar, evite el contacto del agua con los tapones de goma o las tapas de los viales. La temperatura del baño de agua no debe exceder los +37 °C (98 °F).

2) Retire las tapas del vial del polvo de WILATE y del vial del diluyente y limpie los tapones de goma con una toallita con alcohol.

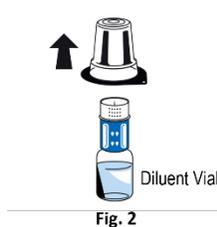


Fig. 2

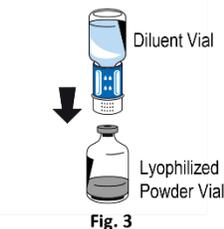


Fig. 3

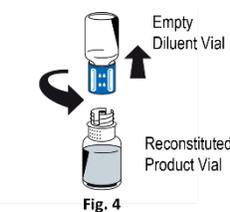


Fig. 4

3) Desprenda la tapa para abrir el paquete del dispositivo de transferencia. Para mantener la esterilidad, deje el dispositivo Nextaro® en el envoltorio exterior transparente. El dispositivo de transferencia se debe conectar primero al vial del diluyente y luego al vial del polvo liofilizado. De lo contrario, se produce una pérdida de vacío y no se produce la transferencia del diluyente. Si el diluyente no se transfiere completamente al vial del polvo liofilizado durante este proceso, comuníquese con el servicio de atención al cliente de Octapharma.

Coloque el vial del diluyente en una superficie plana y sostenga el vial firmemente. Asegúrese de que el dispositivo Nextaro® permanezca en el envoltorio exterior e invierta el dispositivo Nextaro® asegurándose de que la parte azul con las gotas de agua esté encima del vial del diluyente. Empuje el Nextaro® recto y firmemente hacia abajo hasta que encaje en su lugar (Figura 1). No lo retuerza mientras lo coloca. Mientras sostiene el vial del diluyente, retire el envoltorio exterior del Nextaro®, de manera tal que el Nextaro® quede firmemente unido al vial del diluyente (Figura 2).

4) Sostenga firmemente el vial del polvo (WILATE) sobre una superficie plana e invierta rápidamente el vial con el Nextaro® unido. Coloque la parte blanca del Nextaro® encima del vial del polvo (WILATE) hasta que encaje en el lugar (Figura 3). No lo retuerza mientras lo coloca. El diluyente se extraerá e ingresará en el vial del polvo (WILATE) por el vacío.

5) Con ambos viales aún unidos, comience a remover de inmediato el vial del polvo (WILATE) para asegurarse de que el polvo se sature por completo. Al girar, se formará un pequeño remolino. Para evitar que se forme espuma, no agite el vial. Para evitar que se forme espuma, no agite el vial.

6) Después de 30 segundos, sostenga firmemente la parte blanca y la parte azul del Nextaro®. Desenrosque el Nextaro® para tener dos piezas por separado (Figura 4) y deseche el vial del diluyente vacío y la parte azul del Nextaro®. Continúe removiendo el vial hasta que el polvo del vial de WILATE se haya disuelto por completo. Este proceso puede llevar varios minutos.

La solución final es transparente o ligeramente opalescente, incolora o levemente amarilla. Si el polvo no se disuelve por completo o si se aglutina, no use la preparación.

2.3 Administración

Solo para inyección intravenosa después de la reconstitución

1. Inspeccione visualmente la solución final para ver si hay material particulado y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
2. No mezcle WILATE con otros productos medicinales ni lo administre simultáneamente con otra preparación intravenosa en el mismo set de infusión.
3. Con el vial de WILATE todavía en posición vertical, coloque una jeringa plástica desechable en el Nextaro® (parte plástica blanca). Dé vuelta el sistema y extraiga el WILATE reconstituido con la jeringa.
4. Una vez que haya transferido WILATE a la jeringa, sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y quite el Nextaro® de la jeringa. Deseche el Nextaro® (parte plástica blanca) y vacíe el vial de WILATE.
5. Limpie el lugar de inyección elegido con una toallita con alcohol.
6. Coloque una aguja de infusión apropiada en la jeringa.
7. Mida el pulso del paciente antes y durante la inyección. Si se produce un aumento marcado en el pulso, disminuya la velocidad de la inyección o interrumpa la administración.
8. Inyecte la solución de forma intravenosa a una velocidad lenta de 2-4 ml/minuto.
9. Deseche el producto no usado o los residuos según los requisitos locales.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

WILATE está disponible como un polvo liofilizado y estéril para la reconstitución para inyección intravenosa, y se presenta en las siguientes concentraciones nominales por vial de una sola dosis:

- Actividades de 500 UI de FvW:RCo y 500 UI de FVIII en 5 ml
- Actividades de 1000 UI de FvW:RCo y 1000 UI de FVIII en 10 ml

4 CONTRAINDICACIONES

WILATE está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas, incluidas las reacciones anafilácticas o las reacciones sistémicas graves a productos derivados de plasma humano, cualquier ingrediente de la formulación [consulte Descripción (11)], o los componentes del envase.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con el uso de WILATE. Los signos y síntomas incluyen angioedema, ardor y picazón en el lugar de la infusión, escalofríos, sofoco, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos y

sibilancias que pueden progresar y derivar en anafilaxia grave (incluido shock) con o sin fiebre.[3] Controle de cerca a los pacientes que reciban WILATE y preste atención a cualquier síntoma durante todo el período de infusión.

Debido a que los anticuerpos inhibidores pueden desarrollarse de forma concomitante con las reacciones anafiláticas, evalúe a los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica para detectar la presencia de inhibidores.[3] [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

5.2 Eventos tromboembólicos

En la EvW, el tratamiento continuo con un producto de FvW que contiene FVIII puede provocar un incremento excesivo en la actividad del FVIII [1], y eso puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. Controle los niveles en plasma de las actividades del FvW:RCo y el FVIII en los pacientes que reciben WILATE para evitar niveles de actividad excesivos sostenidos del FvW y el FVIII.

5.3 Anticuerpos neutralizantes

EvW

- Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII y del FvW en pacientes con enfermedad de Von Willebrand, especialmente en los pacientes de tipo 3. Si un paciente desarrolla un inhibidor del FvW (o del FVIII), la afección se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Por lo tanto, si no se alcanzan los niveles en plasma esperados de la actividad del FvW o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada o repetida, realice la prueba correspondiente para determinar la presencia de un inhibidor del FvW.
- En los pacientes con anticuerpos contra el FvW, este no es eficaz y la administración de WILATE puede provocar eventos adversos graves. Considere otras opciones de tratamiento para dichos pacientes.
- Como los anticuerpos inhibidores pueden desarrollarse de forma concomitante con las reacciones anafiláticas, evalúe a los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica para detectar la presencia de inhibidores.[3] [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]

Hemofilia A

- Controle la actividad plasmática del factor VIII mediante un análisis validado (por ejemplo, una prueba de coagulación de una etapa) para confirmar que se hayan alcanzado y mantenido los niveles adecuados del factor VIII [consulte Dosis y administración (2.1)].
- Controle el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII. Realice una prueba del inhibidor Bethesda si no se alcanzan los niveles en plasma esperados del factor VIII o si la hemorragia no se controla con la dosis esperada de Wilate. Utilice la unidad Bethesda (UB) para informar los niveles del inhibidor.

5.4 Agentes infecciosos transmisibles

WILATE está hecho a partir de plasma humano. Debido a que este producto está hecho de sangre humana, puede implicar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como virus y, en teoría, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). También existe la posibilidad de que haya agentes infecciosos desconocidos en el producto. El riesgo de que WILATE transmita virus se ha reducido mediante la realización de pruebas de detección a los donantes de plasma para detectar la exposición previa a determinados virus, mediante análisis para detectar la presencia de ciertas infecciones virales actuales y mediante la desactivación y eliminación de determinados virus durante la fabricación. A pesar de estas medidas, aún existe la posibilidad de que transmita enfermedades. [5]

Registre el número de lote del producto cada vez que WILATE se administre a un paciente y considere aplicar las vacunas adecuadas (contra los virus de la hepatitis A y B) a los pacientes que reciban WILATE de manera regular o repetida. TODAS las infecciones que un médico considere que se pueden haber transmitido a través de este producto deben ser informadas por el médico u otro proveedor de atención médica a Octapharma USA, Inc., al 1-866-766-4860.

5.5 Control y análisis de laboratorio

- Controle los niveles en plasma de las actividades del FvW:RCo y el FVIII en los pacientes que reciban WILATE para evitar niveles de actividad excesivos sostenidos del FvW y el FVIII, que pueden aumentar el riesgo de tromboembolia, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos.
- Realice controles para detectar el desarrollo de inhibidores del FvW y el FVIII. Realice pruebas para determinar la presencia de inhibidores del FvW o el FVIII si la hemorragia no se controla con la dosis esperada de WILATE. [6]

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes al tratamiento con WILATE (≥ 1 %) en pacientes con enfermedad de Von Willebrand fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria, malestar en el pecho y mareos. Las reacciones adversas más comunes al tratamiento con WILATE (≥ 1 %) en pacientes con hemofilia A previamente tratados fue pirexia (fiebre).

Se observaron seroconversiones de anticuerpos contra el parvovirus B19 sin manifestar signos clínicos de la enfermedad.

Las reacciones adversas más graves al tratamiento con WILATE en pacientes con EvW y hemofilia A son reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados durante los ensayos clínicos de WILATE no se pueden comparar de forma directa con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la clínica práctica.

Un total de 198 sujetos con EvW (de 1 a 83 años de edad) recibieron WILATE en 10761 ocasiones, incluidos los estudios clínicos que implicaron el uso profiláctico, el tratamiento a demanda, la cirugía y la farmacocinética. De los 198 sujetos, 37 (19 %) tenían enfermedad de von Willebrand tipo 1, 47 (23.7 %) tenían enfermedad de von Willebrand tipo 2, 104 (52.5 %) tenían enfermedad de von Willebrand tipo 3 y 10 (5 %) tenían estado desconocido; 111 (56.1 %) sujetos eran mujeres y 87 (43.9 %) sujetos eran varones. En general, los sujetos recibieron 19,048,830 UI de WILATE durante 10285 días de exposición. Las reacciones adversas más comunes fueron reacciones de hipersensibilidad (4 sujetos; 2 %), mareos (3 sujetos; 1.5 %), urticaria y malestar en el pecho (cada una con 2 sujetos; 1 %).

Un total de 136 sujetos con hemofilia A previamente tratados (de 11 a 66 años de edad) recibieron WILATE en 5 estudios clínicos que implicaron el uso profiláctico, el tratamiento a demanda, la cirugía o la farmacocinética. Todos los sujetos eran varones. En general, los sujetos recibieron 19,317,004 UI de WILATE durante 9001 días

de exposición. La reacción adversa más común fue pirexia (2 sujetos; 1.5 %). Otras reacciones adversas incluyeron prurito, dolor de cabeza y trastorno del sueño (1 sujeto; 0.75 %). Dos de los 55 sujetos (3.6 %) en el estudio pivotal de profilaxis de rutina en hemofilia A grave tuvieron un empeoramiento temporal inexplicable de la trombocitosis preexistente durante el estudio.

Inmunogenicidad

Se evaluó específicamente la inmunogenicidad de WILATE en la enfermedad de von Willebrand en 97 sujetos en 3 estudios clínicos en los que los sujetos recibieron 9,635,041 UI de WILATE durante 5575 días de exposición. No se detectaron inhibidores del FvW en estos 3 estudios. En uno de los 3 estudios, que también evaluó el desarrollo de inhibidores del FVIII en 15 sujetos, no se detectaron inhibidores del FVIII después de la administración de un total de 223,290 UI de WILATE en 419 administraciones.

Se evaluó específicamente la inmunogenicidad de WILATE en sujetos con hemofilia A previamente tratados en un análisis combinado que seleccionó entre 136 sujetos previamente tratados incluidos en 5 estudios clínicos a los sujetos que tuvieron al menos 150 días de exposición al momento de la inscripción en el estudio y que habían recibido tratamiento durante al menos 50 días de exposición y 6 meses en el estudio. Ochenta y tres sujetos cumplieron con estos criterios. Ninguno de ellos desarrolló inhibidores del factor VIII, y esto tuvo como resultado un índice de desarrollo de inhibidores del 0 % (IC del 95 %, 0-4.35 %).

La detección de la formación de anticuerpos depende mucho de la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en una prueba puede estar influida por varios factores, incluida la metodología de la prueba, la manipulación de las muestras, el tiempo de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en WILATE con la incidencia de los anticuerpos en otros productos puede ser errónea.

6.2 Experiencia después de la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de WILATE posterior a la aprobación. Como una población cuyo tamaño es incierto reportó estas reacciones de forma voluntaria, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al producto.

Se reportaron reacciones adversas después de la comercialización que incluyen disnea, hipertensión, tos, malestar en el pecho, dolor abdominal y dolor de espalda en los pacientes tratados con WILATE.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre el uso de WILATE en mujeres embarazadas para reportar un riesgo relacionado con el medicamento. No se realizaron estudios de reproducción animal con WILATE. Se administró WILATE a 4 sujetos (3 de tipo 3 y 1 de tipo 2B) durante el trabajo de parto y el parto en un estudio clínico. Dos sujetos tuvieron un parto vaginal (tipo 3) y 2 sujetos tuvieron una cesárea (tipo 3/tipo 2B). En este estudio, ninguno de los procedimientos tuvo complicaciones.

En la población general de los Estados Unidos, independientemente de la exposición al medicamento, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % al 15-20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de WILATE en la leche materna, el efecto en el bebé lactante ni los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de WILATE de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el bebé lactante provocado por WILATE o por la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de WILATE para pacientes pediátricos de ≤ 16 años de edad con EvW para el tratamiento y el control de los episodios hemorrágicos y el control perioperativo. Once pacientes pediátricos con EvW de 5 a 16 años de edad (8 de tipo 3, 1 de tipo 2, 2 de tipo 1) recibieron tratamiento con WILATE para 234 episodios hemorrágicos (EH) en estudios clínicos. El éxito del tratamiento se alcanzó en el 88 % de los EH [consulte Estudios clínicos (14)]. Se dispuso de datos sobre la eficacia durante la profilaxis quirúrgica de 13 sujetos pediátricos con enfermedad de von Willebrand que se sometieron a una cirugía (3 sujetos de 0 a 2 años, 4 sujetos de 2 a 5 años, 3 sujetos de 6 a 12 años y 3 sujetos de 12 a 16 años). El éxito del tratamiento se logró en 22 de 22 procedimientos quirúrgicos (17 menores y 5 mayores).

Se investigó la eficacia de la profilaxis de rutina en 15 sujetos pediátricos de 6 a 16 años (9 de tipo 3, 3 de tipo 2 y 3 de tipo 1). La tasa anualizada total de hemorragias disminuyó de 32.59 durante el tratamiento a demanda a 3.73 durante la profilaxis de rutina con WILATE en los 9 sujetos de 6 a menos de 12 años de edad, y de 28.99 a 4.28 en los 6 sujetos de 12 a menos de 17 años de edad.

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de WILATE para pacientes pediátricos de ≥ 12 años de edad con hemofilia A para el tratamiento y el control de los episodios hemorrágicos y el uso de profilaxis de rutina. Cinco adolescentes con hemofilia A de 12 a 15 años de edad recibieron tratamiento con WILATE para la profilaxis de rutina en un estudio clínico. La tasa anualizada de hemorragias tuvo un promedio de 0.4 (desviación estándar de 0.9), una mediana de 0 (intervalo de 0 a 2). Durante los 6 meses de profilaxis, un paciente experimentó un EH traumático, que se trató de forma exitosa con WILATE. No es necesario hacer un ajuste de dosis en los pacientes pediátricos de ≥ 12 años de edad ya que las dosis administradas fueron similares a las que se usaron en la población adulta [consulte Estudios clínicos (14)].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de WILATE para pacientes pediátricos de < 12 años de edad con hemofilia A. En un estudio clínico que evaluó la farmacocinética de WILATE en 10 pacientes pediátricos (de 2 a 11 años de edad) con hemofilia A, los efectos sobre la tasa anualizada de hemorragias no fueron concluyentes.

8.5 Uso geriátrico

Si bien algunos de los sujetos que participaron en los estudios de WILATE tenían más de 65 años de edad, la cantidad de sujetos no fue la adecuada para hacer un análisis de subgrupo con el objetivo de respaldar recomendaciones en la población geriátrica.

11 DESCRIPCIÓN

WILATE es un complejo de factor de von Willebrand/factor VIII de la coagulación derivado de plasma humano, estéril, purificado y con doble inactivación viral. WILATE viene como un polvo liofilizado para la reconstitución para inyección intravenosa. El diluyente para la reconstitución del polvo liofilizado es agua para inyección con 0.1 % de polisorbato 80.

WILATE no contiene conservantes. No se agregó albúmina como estabilizador. WILATE contiene una etiqueta con las actividades reales del FvW:RCo y del FVIII en UI por vial. La actividad del FvW (FvW:RCo) se determina mediante un método de aglutinación manual al que se hace referencia en el “Estándar Internacional de la OMS para determinar los concentrados de factor de von Willebrand” actual. La actividad del FVIII se determina con una prueba de sustrato cromogénico a la que se hace referencia en el “Estándar Internacional de la OMS para determinar los concentrados de factor VIII de la coagulación humana” actual. Las metodologías de las pruebas son las correspondientes a la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). La actividad específica resultante de WILATE ≥ 60 UI de actividad del FvW:RCo y ≥ 60 UI de actividad del FVIII por mg de proteína total.

La composición nominal de WILATE es la siguiente:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad/vial de 5 ml</u>	<u>Cantidad/vial de 10 ml</u>
FvW:RCo	500 UI	1000 UI
FVIII	500 UI	1000 UI
Proteína total	≤ 7.5 mg	≤ 15.0 mg
Glicina	50 mg	100 mg
Sucrosa	50 mg	100 mg
Cloruro de sodio	117 mg	234 mg
Citrato de sodio	14.7 mg	29.4 mg
Cloruro de calcio	0.8 mg	1.5 mg
Agua de inyección	5 ml	10 ml
Polisorbato 80	1 mg/ml	1 mg/ml

El complejo de factor de von Willebrand/factor VIII de la coagulación es el ingrediente activo de WILATE. Proviene de grandes mezclas de plasma humano recolectado en centros de donación de plasma de los Estados Unidos. Todas las donaciones de plasma se analizan para detectar la presencia de marcadores virales en cumplimiento con los requisitos del CEF de la UE y las guías de la FDA. Además, el límite para el título del ADN del parvovirus B19 humano en la mezcla de fabricación está establecido para que no exceda las 10^4 UI/ml.

El producto se fabrica a partir de un crioprecipitado, que se reconstituye en un amortiguador y se trata con hidróxido de aluminio seguido de dos pasos cromatográficos diferentes, ultrafiltración y diafiltración, y filtración estéril. El proceso de fabricación incluye dos pasos de desactivación de virus, es decir, tratamiento con una mezcla de solvente/detergente (S/D) orgánico, compuesta por tri-n-butilo fosfato (TNBP) y octoxinol 9, y un tratamiento con calor seco terminal (TDH) del producto liofilizado en el envase final [a +100 °C (212 °F) durante 120 minutos a un nivel de humedad residual específico del 0.7-1.6 %]. Además, el paso cromatográfico de intercambio iónico utilizado durante la fabricación de WILATE también elimina algunos virus [8]. En la [Tabla 6](#), se resume la media acumulada de los factores de reducción de virus de estos pasos.

Tabla 6 Reducción de virus durante la fabricación de WILATE

Paso de producción	Factor de reducción viral [log ₁₀]						
	Virus encapsulados				Virus no encapsulados		
	VIH-1	VSB	VDVB	VPR	REO 3	VHA	PVP
Tratamiento con S/D	> 7.52	> 8.63	> 4.18	> 8.54	na	na	na
Cromatografía de intercambio iónico	nr	nr	nr	nr	1.86 – 2.33	1.16 – 1.93	3.29
Tratamiento con calor seco terminal	4.91 - > 5.79	> 5.51	nr	3.99 – 4.87	> 6.40	> 5.69	2.57 – 4.12
Factor de reducción global	> 12.43 - > 13.31	> 14.14	> 4.18	> 12.53 - > 13.41	> 8.26 - > 8.73	> 6.85 - > 7.62	5.86 – 7.41

na: no aplicable

nr: no realizado (reactivos del S/D presentes)

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana -1

VSB: Virus Sindbis

VDVB: Virus de la diarrea viral bovina

VPR: Virus de la pseudorrabia

REO 3: Reovirus tipo 3

VHA: Virus de la hepatitis A

PVP: Parvovirus porcino

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

WILATE contiene factor de von Willebrand (FvW) y factor VIII (FVIII) de la coagulación, componentes del plasma normal. El FvW promueve la agregación y la adhesión plaquetaria al endotelio vascular dañado; también funciona como una proteína portadora estabilizadora del FVIII de la proteína procoagulante, un cofactor esencial en la activación del factor X, que provoca la formación de trombina y fibrina. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tienen una deficiencia o anomalía en el FvW. Esta disminución en la concentración plasmática del FvW tiene como resultado una baja actividad del FVIII y una función plaquetaria anormal y, por lo tanto, se producen hemorragias excesivas. [9] Después de la administración, WILATE reemplaza temporalmente el FvW y el FVIII faltantes que se necesitan para una hemostasia eficaz. Cuando se infunde a un paciente con hemofilia A, el FVIII se une al FvW en la circulación del paciente. El FVIII activado (FVIIIa) actúa como un cofactor para el factor IX activado (FIXa), lo que acelera la conversión del factor X en factor X activado (FXa). El FXa convierte la protrombina en trombina. Luego, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre relacionado con el sexo que se produce por tener niveles más bajos de FVIII:C y eso tiene como resultado hemorragias abundantes en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de reemplazo, aumentan los niveles plasmáticos del FVIII y eso permite la corrección temporal de la deficiencia en el factor y la corrección de la tendencia a que se produzcan hemorragias.

12.2 Farmacodinámica

No se hicieron estudios farmacodinámicos específicos con WILATE.

12.3 Farmacocinética

EvW

Los perfiles farmacocinéticos de WILATE se determinaron según la actividad del FVIII, el FvW:RCo, el FvW:Ag y el FvW:UC obtenidos de un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado, de dos ramas y con grupos cruzados hecho con WILATE y un producto comparador en 6 centros de los Estados Unidos. Veintidós sujetos (≥ 12 años de edad) con enfermedad de von Willebrand heredada [tipo 1, n=6; tipo 2, n=9 (6 tipo 2A, 1 tipo 2B y 2 tipo 2M); y tipo 3, n=7] recibieron una dosis intravenosa rápida de WILATE con aproximadamente 40 UI de FvW:RCo/kg de peso corporal. Veinte sujetos completaron el estudio según el protocolo. Los parámetros farmacocinéticos de las actividades del FvW:RCo y del FVIII se resumen en la [Tabla 7](#) y la [Tabla 8](#), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos pediátricos se resumen en la [Tabla 9](#), la [Tabla 10](#), la [Tabla 11](#) y la [Tabla 12](#).

Los parámetros farmacocinéticos que se reportan en la [Tabla 7](#) se basan en los valores de FvW:RCo obtenidos mediante un método analítico del Sistema de Coagulación de Behring (SCB) modificado. Se usó el SCB modificado debido a su menor variabilidad validada en comparación con el SCB estándar. Las concentraciones determinadas (UI de FvW:RCo/ml) son mayores con el método analítico del SCB modificado que con el del SCB estándar que se usa en algunos laboratorios clínicos. La C_{\max} y el ABC ajustados de la dosis determinados según este método del SCB modificado son aproximadamente 1.5 veces mayores que los determinados según el método del SCB estándar. No se encontraron diferencias en la recuperación incremental.

Los parámetros farmacocinéticos que se reportan en la [Tabla 9](#), la [Tabla 10](#), la [Tabla 11](#) y la [Tabla 12](#) se basan en los valores obtenidos de un estudio abierto, prospectivo, no controlado, internacional y multicéntrico en el que un subgrupo de sujetos pediátricos de 6 a 16 años de edad con EvW heredada se sometieron a investigaciones farmacocinéticas antes del inicio del tratamiento profiláctico. Trece sujetos [tipo 1, n=3; tipo 2, n=3 y tipo 3, n=7] recibieron una dosis intravenosa rápida de WILATE con aproximadamente 60 UI de FvW:RCo/kg de peso corporal. Ocho sujetos tenían de 6 a 11 años de edad y 5 sujetos de 12 a 16 años de edad.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos del FvW:RCo: mediana \pm DE (intervalo)

Parámetros	EvW tipo I (n = 5)	EvW tipo II (n = 9)	EvW tipo III (n = 6)	Total (n = 20)
C_{\max} (UI/dl)	74 \pm 13 (62 - 91)	77 \pm 18 (40 - 100)	79 \pm 13 (65 - 102)	76 \pm 15 (40 - 102)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	1633 \pm 979 (984 - 3363)	1172 \pm 421 (571 - 1897)	995 \pm 292 (527 - 1306)	1235 \pm 637 (527 - 3363)
Semivida (h)	24.7 \pm 17.9 (11.2 - 48.5)	15.3 \pm 6.3 (6.0 - 26.4)	9.1 \pm 2.6 (5.7 - 12.9)	15.8 \pm 11.0 (5.7 - 48.5)
E (ml/h/kg)	3.1 \pm 1.1 (1.2 - 4.1)	4.1 \pm 1.7 (2.0 - 7.1)	4.2 \pm 1.4 (3.0 - 6.6)	3.9 \pm 1.5 (1.2 - 7.1)
Vee (ml/kg)	81.7 \pm 38.5 (15.3 - 74.2)	76.6 \pm 35.4 (45.3 - 158.8)	49.4 \pm 16.7 (29.7 - 67.1)	69.7 \pm 33.2 (29.7 - 158.8)
TMR (h)	32.7 \pm 25.8 (15.3 - 74.2)	19.7 \pm 5.6 (9.9 - 27.1)	11.9 \pm 2.9 (9.2 - 15.9)	20.6 \pm 14.8 (9.2 - 74.2)
Recuperación (% UI/kg)	1.8 \pm 0.2 (1.5 - 2.0)	1.8 \pm 0.5 (1.0 - 2.4)	2.1 \pm 0.3 (1.8 - 2.6)	1.9 \pm 0.4 (1.0 - 2.6)

C_{\max} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos de la actividad del FVIII (prueba cromogénica): mediana \pm DE (intervalo)

Parámetros	EvW tipo I (n = 5)	EvW tipo II (n = 8*)	EvW tipo III (n = 6)	Total (n = 19*)
C_{\max} (UI/dl)	117.1 \pm 12.1 (103 - 135)	147.2 \pm 32.6 (102 - 206)	120 \pm 23 (91 - 148)	112 \pm 23 (59 - 148)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	1187 \pm 382 (523 - 1483)	1778 \pm 1430 (544 - 4821)	2670 \pm 854 (1874 - 3655)	2290 \pm 1045 (464 - 4424)
Semivida (h)	17.5 \pm 4.9 (10.9 - 23.8)	23.6 \pm 8.3 (12.6 - 34.7)	16.1 \pm 3.1 (11.8 - 20.1)	19.6 \pm 6.9 (10.9 - 34.7)
E (ml/h/kg)	4.4 \pm 3.7 (2.5 - 11.0)	2.5 \pm 0.9 (1.2 - 3.5)	2.0 \pm 0.6 (1.4 - 2.8)	2.9 \pm 2.1 (1.2 - 11.0)
Vee (ml/kg)	95.0 \pm 53.8 (57.1 - 190.0)	79.5 \pm 23.1 (52.8 - 116.2)	44.2 \pm 10.4 (31.8 - 57.1)	72.4 \pm 36.2 (31.8 - 190.0)
TMR (h)	24.1 \pm 5.5 (17.2 - 31.5)	35.1 \pm 14.2 (17.5 - 61.6)	23.0 \pm 3.7 (18.0 - 27.7)	28.4 \pm 11.1 (17.2 - 61.6)
Recuperación (% UI/kg)	1.9 \pm 0.5 (1.1 - 2.5)	2.2 \pm 0.4 (1.6 - 2.8)	2.5 \pm 0.5 (2.0 - 3.0)	2.2 \pm 0.5 (1.1 - 3.0)

*Un sujeto con una semivida prolongada poco probable no está incluido en la tabla de resumen, excepto el resultado de la recuperación.

C_{\max} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos del FvW:RCo en niños de 6 a 16 años de edad según el tipo de EvW: mediana ± DE (intervalo)

Parámetros	EvW tipo I (n = 3)	EvW tipo II (n = 3)	EvW tipo III (n = 7)	Total (n = 13)
C _{máx} (UI/dl)	91.3 ± 1.3 (78.5 – 119.3)	63.5 ± 1.5 (39.0 – 84.4)	77.4 ± 1.1 (59.1 – 90.6)	76.8 ± 1.3 (39.0 – 119.3)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	963 ± 1.0 (920 – 1003)	1421 ± 2.2 (634 – 3084)	822 ± 1.2 (657 – 1189)	968 ± 1.5 (634 – 3084)
Semivida (h)	6.9 ± 1.1 (6.5 – 7.4)	17.4 ± 2.0 (8.6 – 32.5)	6.5 ± 1.2 (4.9 – 8.5)	8.3 ± 1.7 (4.9 – 32.5)
E (dl/h/kg)	0.1 ± 1.0 (0.1 – 0.1)	0.0 ± 2.2 (0.0 – 0.1)	0.1 ± 1.2 (0.1 – 0.1)	0.1 ± 1.5 (0.0 – 0.1)
Vee (dl/kg)	0.7 ± 1.2 (0.6 – 0.8)	1.4 ± 1.9 (0.9 – 3.0)	0.8 ± 1.2 (0.7 – 1.0)	0.8 ± 1.5 (0.6 – 3.0)
TMR (h)	10.8 ± 1.1 (9.6 – 12.3)	32.8 ± 1.4 (24.4 – 46.3)	10.4 ± 1.2 (8.0 – 13.1)	13.7 ± 1.7 (8.0 – 46.3)
Recuperación (% UI/kg)	1.5 ± 1.3 (1.3 – 2.0)	1.1 ± 1.5 (0.7 – 1.4)	1.3 ± 1.2 (1.0 – 1.5)	1.3 ± 1.3 (0.7 – 2.0)

C_{máx} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Tabla 10 Parámetros farmacocinéticos del FvW:RCo en niños de 6 a 16 años de edad según la clase de edad: mediana ± DE (intervalo)

Parámetros	Edad de 6 a 11 años (n = 8)	Edad de 12 a 16 años (n = 5)
C _{máx} (UI/dl)	73.0 ± 1.4 (39.0 – 119.3)	83.2 ± 1.1 (77.7 – 90.6)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	945 ± 1.7 (634 – 3084)	1005 ± 1.3 (714 – 1467)
Semivida (h)	8.4 ± 1.8 (5.0 – 32.5)	8.1 ± 1.6 (6.0 – 19.0)
E (dl/h/kg)	0.1 ± 1.7 (0.0 – 0.1)	0.1 ± 1.3 (0.0 – 0.1)
Vee (dl/kg)	0.9 ± 1.7 (0.6 – 3.0)	0.8 ± 1.2 (0.7 – 1.0)
TMR (h)	14.2 ± 1.9 (8.0 – 46.3)	13.0 ± 1.5 (10.2 – 24.4)
Recuperación (% UI/kg)	1.2 ± 1.4 (0.7 – 2.0)	1.4 ± 1.1 (1.3 – 1.5)

C_{máx} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Tabla 11 Parámetros farmacocinéticos de la actividad del FVIII (prueba cromogénica) en niños de 6 a 16 años de edad según el tipo de EvW: mediana ± DE (intervalo)

Parámetros	EvW tipo I (n = 3)	EvW tipo II (n = 3)	EvW tipo III (n = 7)	Total (n = 13)
C _{máx} (UI/dl)	101.8 ± 1.0 (98.1 – 106.9)	71.7 ± 1.4 (47.9 – 96.8)	94.9 ± 1.2 (77.0 – 115.3)	90.4 ± 1.3 (47.9 – 115.3)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	1760 ± 1.8 (923 – 2865)	1377 ± 1.5 (883 – 2006)	2335 ± 1.4 (1522 – 3599)	1937 ± 1.5 (883 – 3599)
Semivida (h)	14.1 ± 1.4 (10.0 – 18.7)	19.3 ± 1.8 (9.8 – 30.1)	13.5 ± 1.5 (6.4 – 21.8)	14.8 ± 1.5 (6.4 – 30.1)
E (dl/h/kg)	0.0 ± 1.8 (0.0 – 0.1)	0.0 ± 1.5 (0.0 – 0.1)	0.0 ± 1.4 (0.0 – 0.0)	0.0 ± 1.5 (0.0 – 0.1)
Vee (dl/kg)	0.7 ± 1.2 (0.6 – 0.8)	1.6 ± 1.6 (1.1 – 2.6)	0.6 ± 1.2 (0.4 – 0.8)	0.8 ± 1.6 (0.4 – 2.6)
TMR (h)	19.9 ± 1.5 (12.3 – 27.6)	35.8 ± 1.1 (33.4 – 38.4)	23.8 ± 1.2 (18.1 – 31.9)	25.1 ± 1.4 (12.3 – 38.4)

C_{máx} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Tabla 12 Parámetros farmacocinéticos de la actividad del factor VIII (prueba cromogénica) en niños de 6 a 16 años de edad según la clase de edad: mediana ± DE (intervalo)

Parámetros	Edad de 6 a 11 años (n = 8)	Edad de 12 a 16 años (n = 5)
C _{máx} (UI/dl)	82.7 ± 1.3 (47.9 – 100.5)	104.3 ± 1.1 (96.8 – 115.3)
ABC _(0-inf) (UI*h/dl)	1607.3 ± 1.5 (882.6 – 3087.6)	2609.3 ± 1.3 (2005.5 – 3599.3)
Semivida (h)	12.2 ± 1.5 (6.4 – 24.3)	20.3 ± 1.3 (15.4 – 30.1)
E (dl/h/kg)	0.04 ± 1.5 (0.02 – 0.1)	0.02 ± 1.3 (0.02 – 0.03)
Vee (dl/kg)	0.9 ± 1.7 (0.4 – 2.6)	0.7 ± 1.3 (0.5 – 1.1)
TMR (h)	22.9 ± 1.4 (12.3 – 38.4)	28.9 ± 1.2 (23.9 – 35.8)

C_{máx} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

Hemofilia A

Se evaluó la farmacocinética de WILATE en 21 (16 adultos y 5 adolescentes de 12 a 15 años de edad) pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave en un estudio clínico prospectivo, abierto y multicéntrico. Los parámetros farmacocinéticos (Tabla 13) se basaron en la actividad plasmática del factor VIII medida por una prueba de coagulación de una sola etapa después de una única infusión intravenosa de una dosis de 50 UI/kg.

El perfil farmacocinético obtenido luego de 6 meses de administración repetida en adultos y adolescentes fue similar al perfil farmacocinético obtenido luego de la primera dosis.

Tabla 13 Parámetros farmacocinéticos de WILATE en 21 pacientes tratados previamente (PTP: mediana ± DE)

Parámetros farmacocinéticos	Adultos (n=16)	Adolescentes (n=5)
C _{máx} (UI/dl)	113.82 ± 20.53 (77.43 – 142.00)	83.92 ± 9.40 (77.93 – 100.27)
ABC (UI*h/dl)	1562.10 ± 451.43 (721.92 – 2271.48)	1009.74 ± 172.26 (816.23 – 1287.76)
ABC _{norm} (UI*h/dl)	31.24 ± 9.03 (14.44 – 45.43)	20.20 ± 3.45 (16.32 – 25.76)
Semivida (h)	10.64 ± 2.69 (6.30 – 15.43)	11.41 ± 1.93 (9.37 – 14.57)
E (dl/h/kg)	0.035 ± 0.013 (0.02 – 0.07)	0.051 ± 0.008 (0.04 – 0.06)
Vee (dl/kg)	0.53 ± 0.13 (0.36 – 0.82)	0.73 ± 0.13 (0.53 – 0.85)
TMR (h)	15.81 ± 3.63 (10.80 – 22.23)	14.39 ± 1.83 (12.85 – 17.30)
Recuperación (% UI/kg)	2.27 ± 0.41 (1.54 – 2.83)	1.66 ± 0.17 (1.55 – 1.95)

C_{máx} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; E = eliminación; Vee = volumen de distribución en estado estacionario; TMR = tiempo medio de residencia

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

EvW

Tratamiento de los episodios hemorrágicos

Se determinó la eficacia clínica de WILATE en el control de las hemorragias en sujetos con enfermedad de von Willebrand en cuatro estudios clínicos prospectivos, abiertos y no controlados (sin incluir el estudio farmacocinético). Para poder participar en los estudios, los sujetos debían tener enfermedad de von Willebrand heredada (cualquier tipo) que no respondiera al acetato de desmopresina. Los sujetos de ≥12 a ≤65 años de edad fueron elegibles para ingresar en tres de los cuatro estudios, y los sujetos de ≥6 a ≤85 años de edad fueron elegibles para un estudio. Los criterios de exclusión incluyeron la administración de otros productos derivados de plasma, de sangre o de acetato de desmopresina 15 días antes de ingresar en el estudio, la administración de ácido acetilsalicílico 7 días antes de ingresar en el estudio, infección sintomática, actividad de inhibidores pasada o actual (3 estudios) y enfermedad hepática o renal grave (3 estudios). Se inscribió en los estudios a un total de 70 sujetos con enfermedad de von Willebrand y una edad promedio de 37 años (intervalo de 5 a 77 años), de los cuales 37 tenían el tipo 3 y 30 eran varones. La cantidad total de días de exposición a WILATE en todas las investigaciones de los cuatro estudios varió de 202 a 4917 días. Se analizó la eficacia de los EH tratados mediante un conjunto de criterios objetivos, además de una escala de eficacia hemostática subjetiva de 4 puntos (excelente, buena, moderada y nula), que se determinó según el criterio del investigador. Al evaluar la eficacia con los criterios objetivos, el tratamiento de un episodio hemorrágico se clasificó como exitoso cuando no se cumplió ninguno de los criterios enumerados a continuación:

- el episodio se trató adicionalmente con otro producto que contiene FvW (sin incluir la sangre entera)
- el sujeto recibió una transfusión de sangre durante el episodio
- el tratamiento de seguimiento se hizo con una dosis diaria de WILATE que fue superior o igual al 50 % (≥ 50 %) por encima de la dosis inicial (para los episodios hemorrágicos con más de un día de tratamiento)
- el tratamiento duró más de 4 días (> 4 días) en casos de hemorragias graves (que no fueron gastrointestinales)
- el tratamiento duró más de 3 días (> 3 días) en casos de hemorragias moderadas (que no fueron gastrointestinales)

- el tratamiento duró más de 2 días (> 2 días) en casos de hemorragias menores (que no fueron gastrointestinales)
- la última calificación sobre la eficacia del episodio hemorrágico fue 'moderada' o 'nula'

Los EH tratados con WILATE de todos los sujetos (n=45) y los sujetos de 5 a 16 años (n=11) se resumen en la [Tabla 14](#). De los 70 sujetos con enfermedad de von Willebrand a los que les administró WILATE en estudios clínicos (sin incluir el estudio farmacocinético), 45 recibieron tratamiento a demanda para 1068 EH. Mediante el uso de los criterios objetivos de más arriba, la eficacia correspondiente para cada evento hemorrágico se calificó como exitosa en el 84 % de los episodios. En estos 45 sujetos con EH, el 93 % de los EH que se trataron con éxito ocurrió en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 3 (n=25). En 11 sujetos pediátricos de 5 a 16 años de edad, la eficacia se calificó como exitosa en el 87.6 % de los EH.

Tabla 14 Proporción de tratamientos exitosos de los episodios hemorrágicos con WILATE

	Cantidad de EH*	Cantidad de EH tratados con éxito	% de tratamientos exitosos (IC del 95 %)
Todos los sujetos (n=45)	1068	898	84.1 (81.8-86.2)
Sujetos de 5 a 16 años (n=11)	234	205	87.6 (82.7-91.5)

*En este análisis, un “episodio hemorrágico” puede implicar una hemorragia en varios lugares.

La información sobre la administración para 972 “episodios hemorrágicos” tratados con éxito (1423 infusiones) y 211 episodios hemorrágicos tratados con éxito (289 infusiones) en sujetos de 5 a 16 años con hemorragias regionales se resume en la [Tabla 15](#). Con el objetivo de asignar la calificación de éxito/fracaso a las hemorragias regionales que ocurrieron al mismo tiempo, las hemorragias en diferentes lugares durante el mismo período se contaron como EH diferentes. De este modo, la cantidad de estos “episodios” difiere de la cantidad de la evaluación general de éxito/fracaso de WILATE en el tratamiento de los EH en la [Tabla 14](#). La mayoría de los EH se trató durante 1 a 3 días. En sujetos con hemorragias gastrointestinales, la duración del uso del producto para controlar la hemorragia fue mayor (hasta 7 días).

Tabla 15 Dosis administradas (FvW:RCo en UI/kg) en episodios hemorrágicos* tratados con éxito con WILATE: mediana ± DE (intervalo)

Lugar	Todos los sujetos (n=45)				Sujetos de 5 a 16 años (n=11)			
	Dosis inicial		Dosis posteriores		Dosis inicial		Dosis posteriores	
	Cantidad de infusiones	Dosis: mediana ± DE (intervalo)	Cantidad de infusiones	Dosis: mediana ± DE (intervalo)	Cantidad de infusiones	Dosis: mediana ± DE (intervalo)	Cantidad de infusiones	Dosis: mediana ± DE (intervalo)
Articulaciones	542	28 ± 13 (7 - 69)	259	21 ± 10 (7 - 60)	117	32 ± 13 (14 - 69)	41	25 ± 9 (12 - 62)
Epistaxis	91	25 ± 10 (13 - 78)	41	22 ± 14 (8 - 77)	25	25 ± 10 (14 - 52)	5	37 ± 25 (12 - 77)
Aparato digestivo	64	43 ± 19 (9 - 76)	61	36 ± 21 (9 - 76)	1	22 (N/C)	0	N/C
Bucal	33	27 ± 14 (10 - 80)	8	24 ± 18 (8 - 60)	21	24 ± 8 (16 - 52)	2	25 ± 13 (16 - 35)
Sistema reproductor femenino	52	28 ± 17 (12 - 77)	35	26 ± 9 (9 - 52)	33	27 ± 16 (12 - 69)	25	26 ± 8 (12 - 52)
Otro**	189	24 ± 12 (12 - 95)	48	20 ± 13 (10 - 95)	14	27 ± 7 (19 - 37)	5	19 ± 4 (16 - 26)

*Para los fines de este análisis, la hemorragia en cada lugar se cuenta como un “episodio” diferente.

**“Otro” incluye mayormente hemorragias musculares, hematuria, equimosis, hematomas y otros lugares aleatorios donde se producen hemorragias.

Prevención de las hemorragias en las cirugías (control perioperativo)

Se realizó un estudio clínico prospectivo, abierto, de una sola rama, no controlado y multicéntrico para investigar la seguridad y la eficacia hemostática de WILATE en 28 sujetos (19 mujeres y 9 varones) que se sometieron a 30 cirugías. Dos sujetos de sexo femenino se sometieron a 2 cirugías cada una. La edad de los sujetos varió de 12 a 74 años (mediana = 36). Tres sujetos tenían entre 12 y 17 años de edad y 4 tenían 65 años o más. Seis sujetos tenían enfermedad de von Willebrand tipo 1, 1 tenía el tipo 2A, 1 el tipo 2B y 20 enfermedad de von Willebrand tipo 3. Un sujeto con enfermedad de von Willebrand tipo 1 y uno con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tuvieron 2 cirugías cada uno.

Veintiún cirugías se clasificaron como mayores (por ejemplo, reemplazo de articulación ortopédica, partos por cesárea y vaginales, laminectomía, amigdalectomía, apendectomía, extracciones del tercer molar) y 9 se clasificaron como menores (por ejemplo, meniscectomía, extracciones de dientes que no sean el tercer molar, septoplastia, biopsia). Se realizaron siete cirugías (3 mayores, 4 menores) en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 1, se realizaron 2 cirugías (1 mayor, 1 menor) en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 2 (A/B) y se realizaron 21 cirugías (17 mayores, 4 menores) en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 3. Los tipos de cirugía de los 9 procedimientos menores fueron: dental (n=5, 55.6 %); ortopédica (n=2, 22.2 %); oftalmológica (n=1, 11.1 %); y de garganta, nariz y oído (n=1, 11.1 %). Los tipos de cirugía de los 21 procedimientos mayores fueron: ortopédica (n=8, 38.1 %); obstétrica/ginecológica (n=5, 23.8 %); gastrointestinal (n=4, 19.0 %); dental (n=2, 9.5 %); y de garganta, nariz y oído (n=2, 9.5 %). Los tipos de cirugía según el tipo de enfermedad de von Willebrand fueron los siguientes: Enfermedad de von Willebrand tipo 1 (n=7): dental (n=4, 57.1 %), ortopédica (n=2, 28.6 %) y garganta, nariz y oído (n=1, 14.3 %); enfermedad de von Willebrand tipo 2 (A/B) (n=2): ortopédica (n=1, 50 %) y obstétrica/ginecológica (n=1, 50 %); enfermedad de von Willebrand tipo 3 (n=21): ortopédica (n=7, 33.3 %), gastrointestinal (n=4, 19.0 %), obstétrica/ginecológica (n=4, 19.0 %), dental (n=3, 14.3 %), garganta, nariz y oído (n=2, 9.5 %) y oftalmológica (n=1, 4.8 %).

La dosis se personalizó según los resultados de la recuperación *in-vivo* realizada antes de la cirugía. La dosis de carga total promedio por infusión fue de 51.4 UI/kg (mediana de 52.1 UI/kg; intervalo de 27-77 UI/kg). Las cirugías mayores requirieron una dosis de carga promedio de 54.7 UI/kg (mediana de 55.5 UI/kg; intervalo de 36-69 UI/kg) en comparación con una dosis de carga promedio de 41.9 UI/kg (mediana de 37.5 UI/kg; intervalo de 27-77 UI/kg) para las cirugías menores. La dosis de mantenimiento total promedio por infusión fue de 28.5 UI/kg (mediana de 28.5 UI/kg; intervalo de 8-63 UI/kg). Las cirugías mayores requirieron una infusión de mantenimiento promedio de 29.6 UI/kg (mediana de 30 UI/kg; intervalo de 8-63 UI/kg) en comparación con una infusión de mantenimiento promedio de 21.6 UI/kg (mediana de 20.6 UI/kg; intervalo de 14-38 UI/kg) para las cirugías menores.

La eficacia de WILATE en los procedimientos quirúrgicos fue evaluada por el cirujano al finalizar la cirugía y por el investigador-hematólogo 24 horas después de completar la dosis de mantenimiento final. La eficacia de WILATE se evaluó con una escala ordinal de eficacia estricta y objetiva de 4 puntos (excelente, buena, moderada o nula) en función de la pérdida de sangre estimada esperada versus la pérdida de sangre real, los requisitos de transfusión y las hemorragias y exudados postoperatorios. Fue necesaria una calificación de excelente o buena para declarar el resultado como exitoso. Además, un Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) realizó una validación independiente a posteriori de las evaluaciones intra y postoperatorias hechas por el cirujano/investigador-hematólogo. En los casos en los que la evaluación del CIVD difirió de la que hizo el cirujano o el investigador-hematólogo, la evaluación del CIVD tuvo prioridad.

La eficacia general del tratamiento con WILATE para los procedimientos quirúrgicos en este estudio fue del 96.7 %. El tratamiento con WILATE fue exitoso en todas las cirugías menores y en el 95.2 % de las cirugías mayores (Tabla 16). También fue exitoso en todos los procedimientos quirúrgicos en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 3 y tipo 2 y en el 85.7 % de los procedimientos en sujetos con enfermedad de von Willebrand tipo 1 (Tabla 17). Se reportó una falla en un sujeto con enfermedad de von Willebrand tipo 1 que se sometió a una laminectomía lumbar (cirugía mayor) que tuvo una pérdida de sangre ligeramente mayor (25 ml) que el máximo esperado (20 ml).

Tabla 16 Evaluación del CIVD sobre la eficacia hemostática según la gravedad de la cirugía (n=30)

Grado de eficacia	Menor (n=9)			Mayor (n=21)			Todas las cirugías (n=30)		
	n (%)	Índice	IC del 98.75 %	n (%)	Índice	IC del 98.75 %	n (%)	Índice	IC del 98.75 %
Éxito	9 (100)	1.000	0.569, 1.000	20 (95.2)	0.952	0.704, 1.000	29 (96.7)	0.967	0.784, 1.000
Fracaso	0			1 (4.8)			1 (3.3)		

IC = intervalo de confianza; CIVD = Comité Independiente de Vigilancia de Datos; n = cantidad de cirugías; índice = índice de éxito general.

Tabla 17 Evaluación del CIVD sobre la eficacia hemostática según el tipo de EvW (n=30)

Grado de eficacia	EvW tipo 1			EvW tipo 2			Enfermedad de von Willebrand tipo 3		
	n (%)	Índice	IC del 98.75 %	n (%)	Índice	IC del 98.75 %	n (%)	Índice	IC del 98.75 %
<i>Evaluación general del CIVD</i>									
Éxito	6 (85.7)	0.857	0.328, 0.999	2 (100)	1.000	0.079, 1.000	21 (100)	1.000	0.785, 1.000
Fracaso	1 (14.3)			0			0		

IC = intervalo de confianza; CIVD = Comité Independiente de Vigilancia de Datos; n = cantidad de cirugías; índice = índice de éxito general; EvW = enfermedad de von Willebrand.

En este estudio, la pérdida de sangre real (mediana) fue menor que la pérdida de sangre máxima esperada prevista en todos los tipos de cirugía. La pérdida de sangre real también fue menor que la pérdida de sangre promedio prevista en cirugías menores e igual en cirugías mayores (Tabla 18).

Tabla 18 Pérdida de sangre estimada esperada y real durante la cirugía

Pérdida de sangre estimada	Cirugía menor (n=9)	Cirugía mayor (n=21)
Máximo esperado - Mediana (intervalo) en ml	50 (1-200)	500 (20-2000)
Promedio esperado - Mediana (intervalo) en ml	20 (1-100)	100 (5-1500)
Cantidad real - Mediana (intervalo) en ml	15 (1-50)	100 (0-1200)

Se previó una transfusión intraoperatoria en 5 sujetos, pero solo se les administró a 2. Un sujeto recibió plaquetas intraoperatoriamente por una trombocitopenia preexistente y un sujeto que se sometió a una histerectomía abdominal recibió una infusión de concentrado de glóbulos rojos rejuvenecidos (en solución bioquímica) intraoperatoriamente, que se planificó antes de la cirugía.

Tres sujetos recibieron transfusiones después de la cirugía debido a anemia y a valores bajos de hemoglobina que se observaron postoperatoriamente.

Profilaxis de rutina

Se realizó un estudio clínico prospectivo, no controlado, internacional y multicéntrico para demostrar que WILATE es eficaz en la profilaxis de hemorragias en 33 sujetos evaluables con EvW. Se comparó la tasa anualizada total de hemorragias bajo tratamiento profiláctico con las tasas anualizadas de hemorragias registradas para los mismos pacientes durante un estudio previo no intervencionista de tratamiento a demanda. Las tasas anualizadas de hemorragias para todos los episodios hemorrágicos, tratados y no tratados, para el tratamiento a demanda y el tratamiento profiláctico, se resumen en la Tabla 19.

La edad de los sujetos varió de 7 a 61 años (mediana = 18); 19 (57.6 %) eran varones y 14 (42.4 %) eran mujeres; el 97 % era blanco y el 3 % negro o afroamericano. Nueve sujetos tenían entre 6 y 11 años de edad, 6 tenían entre 12 y 17 años de edad y 18 tenían 17 años o más. Seis sujetos tenían enfermedad de von Willebrand grave tipo 1, 5 tenían el tipo 2A y 22 enfermedad de von Willebrand tipo 3. Los sujetos recibieron tratamiento durante 12 meses de profilaxis con una dosis de 20-40 UI/kg de WILATE, con una dosis promedio de 30.57 UI/kg.

Hubo 10 (30.3 %) sujetos con 0 episodios hemorrágicos y 15 (45.5 %) sujetos con 0 episodios hemorrágicos espontáneos.

Tabla 19 Tasa anualizada de hemorragias en sujetos adultos y en sujetos pediátricos (6-17 años) en profilaxis

	tratamiento a demanda (n = 33)	tratamiento profiláctico (n = 33)	Proporción de TAH (intervalo de confianza del 95 %)
Tasa anualizada de hemorragias (\pm DE) por sujeto para todos los tipos de hemorragia (no se incluyen los sangrados menstruales)	33.38 \pm 23.61 (mediana 24, intervalo 11-114.5)	5.24 \pm 7.75 (mediana 2, intervalo 0-35.8)	0.16 (0.1, 0.27)
Tasa anualizada de hemorragias (\pm DE) por sujeto - hemorragias espontáneas	24.42 \pm 20.05 (mediana 19, intervalo 4.9-92.8)	3.23 \pm 5.92 (mediana 1, intervalo 0-24.6)	0.14 (0.08, 0.25)
Tasa anualizada de hemorragias (\pm DE) por sujeto - hemorragias en las articulaciones	7.56 \pm 11.51 (mediana 3.43, intervalo 0-39.1)	0.53 \pm 1.48 (mediana 0, intervalo 0-6.9)	0.08 (0.03, 0.18)

Hemofilia A

Profilaxis de rutina

Se evaluó la eficacia de WILATE en la profilaxis de rutina en un estudio clínico prospectivo, abierto y multicéntrico en el que adultos y adolescentes de 12 a 15 años de edad recibieron tratamiento durante 6 meses de profilaxis con 20-40 UI/kg de WILATE, con una dosis promedio de 32 UI/kg. Dentro del grupo de 55 sujetos, de los cuales 50 eran adultos y 5 eran adolescentes, hubo 30 (54.6 %) sujetos con 0 episodios hemorrágicos, 12 (21.8 %) sujetos con 1 episodio hemorrágico, 4 (7.3 %) sujetos con 2 episodios hemorrágicos, 4 (7.3 %) sujetos con 3 episodios hemorrágicos y 5 (9 %) sujetos con 5 o más episodios hemorrágicos. Las tasas anualizadas de hemorragias de todos los episodios hemorrágicos, tratados y no tratados, se resumen en la [Tabla 20](#).

Tabla 20 Tasa anualizada de hemorragias en sujetos adultos y pediátricos en profilaxis

	Adultos (n=50)	Adolescentes (n=5)
Tasa anualizada de hemorragias (por sujeto) - hemorragias espontáneas	1.67 \pm 3.11 (mediana 0, intervalo 0-11.76)	0 (mediana 0, intervalo 0-0)
Tasa anualizada de hemorragias (por sujeto) para todos los tipos de hemorragia	2.39 \pm 3.77 (mediana 0, intervalo 0-15.69)	0.4 \pm 0.89 (mediana 0, intervalo 0-2)

Tratamiento de los episodios hemorrágicos

El estudio presentado más arriba también arrojó datos sobre la eficacia de WILATE en el tratamiento de los episodios hemorrágicos. Las hemorragias repentinas se trataron con dosis de WILATE ajustadas según la gravedad de la hemorragia. Los pacientes o los padres de los pacientes evaluaron la eficacia del tratamiento (junto con el investigador en el caso de los tratamientos en el centro) con criterios predefinidos de una escala ordinal de excelente (alivio repentino del dolor o mejora rotunda en signos objetivos de hemorragia dentro de aproximadamente 8 horas después de una única inyección), buena (alivio del dolor definitivo o mejora de los síntomas de hemorragia dentro de aproximadamente 8–12 horas después de una inyección, que requirió hasta dos inyecciones para una resolución completa), moderada (efecto probable o levemente beneficioso dentro de aproximadamente 12 horas después de la primera inyección, que requirió más de dos inyecciones para una resolución completa) o ninguna (no hubo mejora dentro de las 12 horas o hubo empeoramiento de los síntomas y se requirieron más de dos inyecciones para una resolución completa).

En la población por protocolo (n=52) del estudio realizado en adultos y adolescentes de 12 a 15 años, se trataron 57 episodios hemorrágicos con WILATE, de los cuales 15 (26.3 %) episodios hemorrágicos fueron menores (por ejemplo, inicio temprano de hemorragias en los músculos y las articulaciones sin síntomas visibles, como pocos cambios o ninguno en la amplitud de movimiento de la articulación afectada, restricción leve de la movilidad y la actividad, raspaduras, cortes superficiales, hematomas, hemorragias bucales superficiales y la mayoría de las hemorragias nasales), 32 (56.1 %) fueron moderados (por ejemplo, hemorragias avanzadas de los tejidos blandos y hemorragias musculares en las extremidades, hemorragias en el espacio articular, como el codo, la rodilla, el tobillo, la muñeca, el hombro, la cadera, el pie o el dedo), 10 (17.5 %) fueron mayores (por ejemplo, hemorragias complicadas en las articulaciones, hemorragias en los músculos pélvicos, los ojos) y 0 (0 %) pusieron en riesgo la vida (por ejemplo, hemorragias en el abdomen, el sistema digestivo o el pecho, hemorragias en el sistema nervioso central, hemorragias en el área del cuello, la garganta o la faringe u otros traumatismos mayores). Cuarenta y un hemorragias (71.9 %) fueron espontáneas y 16 (28.1 %) fueron a causa de un traumatismo. Treinta y seis episodios hemorrágicos (63.2 %) se controlaron con una inyección de WILATE, 12 (21.1 %) se controlaron con 2 inyecciones, 7 (12.3 %) se controlaron con 3 inyecciones y 2 (3.6 %) necesitaron más de 3 inyecciones. La dosis promedio de WILATE por inyección fue de 34 UI/kg. La eficacia del tratamiento se calificó como excelente en 16 (28.1 %) episodios hemorrágicos, buena en 32 (56.1 %) episodios hemorrágicos y moderada en 9 (15.8 %) episodios hemorrágicos. Por lo tanto, el 84.2 % de todos los episodios hemorrágicos se trató con éxito. El único episodio hemorrágico en un sujeto menor de 16 años (hemorragia en un dedo) se trató con una sola inyección de 62.81 UI/kg de WILATE con una eficacia excelente (tratamiento exitoso).

Hay más datos disponibles sobre la eficacia en el tratamiento de los episodios hemorrágicos de un análisis combinado de 37 sujetos con hemofilia A incluidos en 3 estudios clínicos adicionales. Estos sujetos tenían al menos 150 días de exposición en el momento de la inscripción en el estudio y habían recibido tratamiento durante al menos 50 días de exposición y 6 meses en el estudio. El análisis incluyó 973 episodios hemorrágicos, de los cuales 924 (95 %) se trataron con éxito.

15 REFERENCIAS

1. Mannucci P.M.: Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88:378-379
2. Nichols WL, Hultin MB, et al. von Willebrand Disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14: 171-232
3. Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M.: Some unfavourable effects of transfusion; in Klein H.G., Anstee D.J. (eds): *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Blackwell Publishing, 2005, pp 666-700
4. Mannucci P.M., Federici A.B.: Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease; in Aledort L.M. (ed): *Inhibitors to Coagulation Factors*. New York, Plenum Press, 1995, pp 87-92
5. Kasper, C.K., Kipnis, S.A. Hepatitis and Clotting Factor Concentrates. *JAMA* 1972; 221:510
6. Biggs, R. Jaundice and Antibodies Directed Against Factors VIII and IX in Patients Treated for Haemophilia or Christmas Disease in the United Kingdom. *Br J Haematol* 1974; 26:313-329
7. Azzi A., Morfini M., Mannucci P.M.: The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus.Med.Rev.* 1999;13:194-204

8. Stadler M., et al. Characterisation of a novel high-purity, double virus inactivated von Willebrand Factor and Factor VIII concentrate (Wilate). *Biologicals* 2006; 34:281-288
9. Mannucci P.M.: Treatment of von Willebrand's disease. *New England Journal of Medicine* 2004;351:683-694

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

- WILATE viene en envases que contienen un vial de una sola dosis en polvo y un vial con diluyente (agua de inyección con 0.1 % de polisorbato 80), junto con un dispositivo de transferencia Nextaro®, una jeringa de 10 ml, un set de infusión y dos toallitas con alcohol.

<u>Número de CNM del kit</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Cantidad de proteína</u>
68982-182-01	Actividades de 500 UI de FvW:RCo y 500 UI de FVIII en 5 ml	≤ 7.5 mg
68982-182-02	Actividades de 1000 UI de FvW:RCo y 1000 UI de FVIII en 10 ml	≤ 15.0 mg

- Cada vial de WILATE tiene una etiqueta con la cantidad de UI de actividad del FvW:RCo calculada con un método de aglutinación manual y la cantidad de UI de actividad del FVIII calculada con una prueba de sustrato cromogénico.
- Los componentes que se usan para envasar WILATE no están hechos con látex de goma natural.

Almacenamiento y manipulación

- Almacene WILATE durante un máximo de 36 meses a una temperatura de +2 °C a +8 °C (de 36 °F a 46 °F) en los envases originales para protegerlo de la luz desde la fecha de fabricación. Dentro de este período, WILATE se puede almacenar durante un máximo de 6 meses a temperatura ambiente (máximo de +25 °C o 77 °F). La fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente se debe registrar con claridad en la caja del producto. Una vez almacenado a temperatura ambiente, el producto no debe volver al refrigerador. La vida útil vence después del almacenamiento a temperatura ambiente o en la fecha de vencimiento del vial con el producto, lo que ocurra primero. No lo congele.
- No lo use después de la fecha de vencimiento.
- Reconstituya el polvo de WILATE solo directamente antes de la inyección. Use la solución dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución y deseche la solución restante.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- Recomiende a los pacientes que lean la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).
- Informe a los pacientes sobre los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se producen síntomas alérgicos, recomiende a los pacientes que interrumpan la administración de inmediato y se comuniquen con su médico para administrar el tratamiento de emergencia adecuado [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Informe a los pacientes que someterse a varios tratamientos con WILATE puede aumentar el riesgo de eventos tromboticos y, por lo tanto, requerir un control frecuente de la actividad plasmática del FvW:RCo y del FVIII. [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Informe a los pacientes que existe la posibilidad de desarrollar inhibidores del FvW Y DEL FVIII, lo que puede provocar una respuesta clínica inadecuada. Por lo tanto, si no se alcanzan los niveles en plasma esperados de la actividad del FvW y del FVIII o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada o repetida, comuníquese con el médico de cabecera.[3] [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Informe a los pacientes que, a pesar de los procedimientos de análisis de los donantes y del plasma y de los que se realizan para desactivar o eliminar agentes infecciosos, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos con productos derivados de plasma no se puede excluir por completo [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Fabricado por:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
A-1100 Viena, Austria

N.º de licencia en EE. UU. 1646

Distribuido por:

Octapharma USA Inc.
117 West Century Road
Paramus, NJ 07652

ETIQUETA PARA EL PACIENTE APROBADA POR LA FDA

Información para el paciente

WILATE

complejo de factor de von Willebrand/factor VIII de la coagulación (humanos)

Lea esta Información para el paciente atentamente antes de usar WILATE y cada vez que obtenga una reposición, ya que podría haber información nueva. La Información para el paciente no sustituye la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o tratamiento.

¿Qué es WILATE?

WILATE es un medicamento inyectable que se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños con enfermedad de von Willebrand (EvW). WILATE también se usa para la profilaxis de rutina para reducir la cantidad de episodios hemorrágicos, así como también para el control perioperativo de las hemorragias.

WILATE se usa para tratar y controlar las hemorragias en adolescentes y adultos con hemofilia A. También se usa para la profilaxis de rutina para reducir la cantidad de episodios hemorrágicos.

¿Quiénes no deben usar WILATE?

No debe usar WILATE si es alérgico al factor de von Willebrand o al factor VIII o a cualquiera de los demás ingredientes de WILATE.

¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de usar WILATE?

Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier afección médica que tenga o haya tenido.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos con y sin receta que tome, incluidos los medicamentos de venta libre, los suplementos dietéticos o los medicamentos a base de hierbas.

Informe a su proveedor de atención médica si está embarazada o amamantando porque es posible que WILATE no sea adecuado para usted.

¿Cómo debo usar WILATE?

Recibirá WILATE como una infusión en la vena después de la reconstitución del polvo liofilizado mezclado con 5 o 10 mililitros del solvente esterilizado proporcionado (agua de inyección 0.1 % de polisorbato) con el dispositivo de transferencia proporcionado (consulte las instrucciones para la reconstitución y la inyección de WILATE).

Su proveedor de atención médica le indicará cómo hacer las reconstituciones y las infusiones mediante la técnica esterilizada por su cuenta o con la ayuda de un familiar y es posible que observe cómo se administra usted mismo la primera dosis de WILATE.

Debe seguir cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre la dosis y el cronograma de infusión de WILATE para que el tratamiento funcione de la mejor manera posible para usted.

WILATE viene en diferentes concentraciones. La cantidad real de unidades internacionales (UI) de factor de von Willebrand y factor VIII en el vial estará impresa en la etiqueta y en la caja. Siempre verifique la cantidad real de concentración de la dosis impresa en la etiqueta para asegurarse de usar la concentración indicada por su proveedor de atención médica.

Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si las hemorragias no se controlan después de usar WILATE.

Hable con su proveedor de atención médica antes de viajar. Planifique llevarse suficiente cantidad de WILATE para su tratamiento durante este período.

Si se olvida de usar WILATE, no se inyecte una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Continúe con la siguiente infusión según lo programado.

No deje de usar WILATE sin consultarle a su proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de WILATE?

Pueden producirse reacciones alérgicas. Llame a su proveedor de atención médica o departamento de emergencias de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, opresión en el pecho, inflamación del rostro, sarpullido o ronchas.

Debido a que WILATE está hecho a partir de sangre humana, existe el riesgo de que potencialmente transmita enfermedades o de que provoque reacciones alérgicas. Informe a su proveedor de atención médica si tiene fiebre baja, sarpullido, dolor en las articulaciones, náuseas, vómitos, cansancio y color amarillo en la piel.

Los efectos secundarios comunes de WILATE en la EvW son reacciones de hipersensibilidad, urticaria, malestar en el pecho y mareos.

Un efecto secundario común de WILATE en la hemofilia A es la fiebre.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de WILATE. Pídale más información a su proveedor de atención médica. Le recomendamos que reporte los efectos secundarios a Octapharma USA Inc. al 1-866-766-4860 o a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier otro efecto secundario que le preocupe o que no desaparezca.

¿Cómo debo almacenar WILATE?

Mantenga WILATE en su envase original para protegerlo de la exposición a la luz. No lo congele.

Puede almacenar WILATE durante un máximo de 36 meses a una temperatura de +2 °C a +8 °C (de 36 °F a 46 °F) desde la fecha de fabricación. Dentro de este periodo, WILATE se puede almacenar durante un máximo de 6 meses a temperatura ambiente (máximo de +25 °C o 77 °F). Anote en la caja la fecha en la que saque el producto del refrigerador.

Después de almacenarlo a temperatura ambiente, el producto se debe usar o desechar, y no se debe volver a colocar en el refrigerador.

No use WILATE después de la fecha de vencimiento que figura en el vial.

No use WILATE si la solución reconstituida se ve opaca, contiene partículas o no es transparente.

Use WILATE dentro de las 4 horas posteriores a la mezcla.

Deseche todos los materiales, incluido el WILATE no utilizado, en un envase adecuado.

¿Qué más debo saber sobre WILATE?

No use WILATE para una afección médica para la cual no haya sido recetado. No comparta WILATE con otras personas, incluso si tienen el mismo diagnóstico y los mismos síntomas que usted.

Recursos de Octapharma disponibles para los pacientes

Para obtener más información del producto WILATE, visite www.wilateusa.com

Para obtener más información sobre los programas de asistencia para el paciente a su disposición, comuníquese con el Centro de Asistencia al Paciente de Octapharma al 1-800-554-4440.

Fabricado por

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H., Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Viena, Austria
N.º de licencia en EE. UU. 1646

Distribuido por

Octapharma USA, Inc., 117 West Century Road, Paramus, NJ 07652

wilate® es una marca registrada de Octapharma

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: Marzo de 2024

Instrucciones de uso

WILATE

complejo de factor de von Willebrand/factor VIII de la coagulación (humanos)

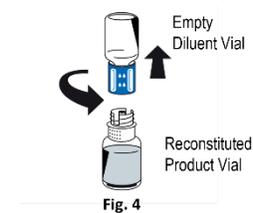
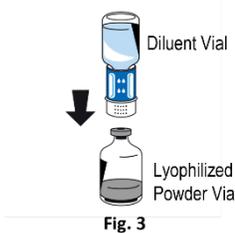
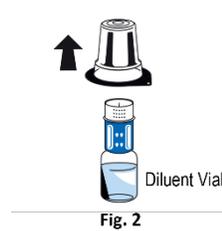
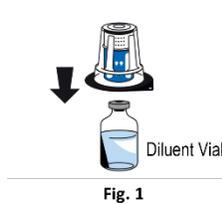
WILATE viene como un polvo. Antes de que pueda infundirlo en la vena (inyección intravenosa), debe mezclar el polvo con el diluyente líquido proporcionado.

No intente hacerse una infusión a menos que su proveedor de atención médica o su centro de hemofilia le hayan explicado cómo hacerlo.

Siempre siga las instrucciones específicas que le dé su proveedor de atención médica. Los pasos que se muestran a continuación son una guía general para usar WILATE. Si no está seguro de los procedimientos, llame a su proveedor de atención médica antes de usar WILATE. Su proveedor de atención médica le recetará la dosis que debe usar.

Preparación y reconstitución

- WILATE viene con un dispositivo de transferencia Nextaro® para la reconstitución del polvo WILATE en el diluyente.
- Reconstituya el polvo solo directamente antes de la inyección.
- Como WILATE no contiene conservantes, use la solución dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución.



1) Temple el WILATE y el diluyente de los viales cerrados hasta que alcancen la temperatura ambiente. Si usa un baño de agua para templar, evite el contacto del agua con los tapones de goma o las tapas de los viales. La temperatura del baño de agua no debe exceder los +37 °C (98 °F).

2) Retire las tapas del vial de WILATE y del vial del diluyente y limpie los tapones de goma con una toallita con alcohol.

3) Desprenda la tapa para abrir el paquete del dispositivo de transferencia. Para mantener la esterilidad, deje el dispositivo Nextaro® en el envoltorio exterior transparente. El dispositivo de transferencia se debe conectar primero al vial del diluyente y luego al vial del polvo liofilizado. De lo contrario, se produce una pérdida de vacío y no se produce la transferencia del diluyente. Si el diluyente no se transfiere completamente al vial del polvo liofilizado durante este proceso, comuníquese con el servicio de atención al cliente de Octapharma.

Coloque el vial del diluyente en una superficie plana y sostenga el vial firmemente. Asegúrese de que el dispositivo Nextaro® permanezca en el envoltorio exterior e invierta el dispositivo Nextaro® asegurándose de que la parte azul con las gotas de agua esté encima del vial del diluyente. Empuje el Nextaro® recto y firmemente hacia abajo hasta que encaje en su lugar (Figura 1). No lo retuerza mientras lo coloca. Mientras sostiene el vial del diluyente, retire el envoltorio exterior del Nextaro®, de manera tal que el Nextaro® quede firmemente unido al vial del diluyente (Figura 2).

4) Sostenga firmemente el vial de WILATE sobre una superficie plana e invierta rápidamente el vial con el Nextaro® unido. Coloque la parte blanca del Nextaro® encima del vial de WILATE y presione hacia abajo hasta que encaje en su lugar (Figura 3). No lo retuerza mientras lo coloca. El diluyente se extraerá e ingresará en el vial de WILATE por el vacío.

5) Con ambos viales aún unidos, comience a remover de inmediato el vial del polvo (WILATE) para asegurarse de que el polvo se sature por completo. Al girar, se formará un pequeño remolino. Para evitar que se forme espuma, no agite el vial. Para evitar que se forme espuma, no agite el vial.

6) Después de 30 segundos, sostenga firmemente la parte blanca y la parte azul del Nextaro®. Desenrosque el Nextaro® para tener dos piezas por separado (Figura 4) y deseche el vial del diluyente vacío y la parte azul del Nextaro®. Continúe removiendo el vial hasta que el polvo del vial de WILATE se haya disuelto por completo. Este proceso puede llevar varios minutos.

La solución final es transparente o ligeramente opalescente, incolora o levemente amarilla. Si el polvo no se disuelve por completo o si se aglutina, no use la preparación.

Administración

Solo para uso intravenoso después de la reconstitución.

1. Inspeccione visualmente la solución final para ver si hay material particulado y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
2. No mezcle WILATE con otros productos medicinales ni lo administre simultáneamente con otra preparación intravenosa en el mismo set de infusión.
3. Con el vial de WILATE todavía en posición vertical, coloque una jeringa plástica desechable en el Nextaro® (parte plástica blanca). Dé vuelta el sistema y extraiga el WILATE reconstituido con la jeringa.
4. Una vez que haya transferido WILATE a la jeringa, sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y quite el Nextaro® de la jeringa. Deseche el Nextaro® (parte plástica blanca) y vacíe el vial de WILATE.
5. Limpie el lugar de inyección elegido con una toallita con alcohol.
6. Coloque una aguja de infusión apropiada en la jeringa.
7. Mida el pulso del paciente antes y durante la inyección. Si se produce un aumento marcado en el pulso, disminuya la velocidad de la inyección o interrumpa la administración.
8. Inyecte la solución de forma intravenosa a una velocidad lenta de 2-4 ml/minuto.
9. Deseche el producto no usado o los residuos según los requisitos locales.

Para obtener más información del producto WILATE, visite www.wilateusa.com

Fabricado por

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H., Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Viena, Austria
N.º de licencia en EE. UU. 1646

Distribuido por

Octapharma USA, Inc., 117 West Century Road, Paramus, NJ 07652

wilate® es una marca registrada de Octapharma

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Revisado: Noviembre de 2024