

wilate®

Complejo que contiene
el factor de von
Willebrand/factor VIII de
coagulación (humano)

EL PODER DEL EQUILIBRIO



**Su guía para comprender la enfermedad
de von Willebrand y su tratamiento**

Indicaciones y uso

wilate® es un complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano) y se indica para niños y adultos con la enfermedad de von Willebrand para el tratamiento a pedido, el control de los episodios de sangrado y para el manejo perioperatorio de los sangrados. wilate® no está indicado para el tratamiento de la hemofilia A.

Consulte la información de seguridad importante en la página 15.
Consulte la información de prescripción completa adjunta.

octapharma®
Para el uso seguro y óptimo de las proteínas humanas

Comprender la enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un trastorno hemorrágico hereditario que afecta la capacidad de coagulación de la sangre.¹⁻³ La EvW es provocada por problemas con una proteína especial de la sangre llamada factor de von Willebrand (FvW). Cuando no hay suficiente FvW en la sangre, o cuando no funciona de la manera en que debería, la sangre tarda más en coagular. El FvW también transporta y protege al factor ocho (FVIII), que es otra proteína importante que ayuda a que coagule la sangre.

Tipos de EvW

Existen 3 tipos principales de EvW: los tipos 1, 2 y 3.³ En general, el sangrado se vuelve más grave del tipo 1 al tipo 3. Pero no siempre es así; el sangrado puede ser leve, moderado o grave con el tipo 1, 2 o 3.

- **EvW tipo 1^{1,4,5}**

En la EvW tipo 1, el FvW funciona de la manera en que debería pero no hay suficiente de este. El tipo 1 es el tipo más frecuente y afecta entre el 60 % y el 80 % de las personas con EvW. Si bien, por lo general, es el tipo más leve, es posible tener sangrado grave.

- **EvW tipo 2⁵**

En la EvW tipo 2, hay una falla en la manera en que funciona el FvW porque hay un defecto en la proteína FvW. El tipo 2 es el segundo tipo más frecuente y afecta entre el 15 % y el 30 % de las personas con EvW. Existen diferentes subtipos de la EvW tipo 2 que dependen del tipo de defecto en la proteína FvW. Los subtipos de la EvW tipo 2 son los tipos 2A, 2B, 2M y 2N. Los síntomas de la EvW tipo 2 son moderados, por lo general, pero puede haber sangrado grave.

- **EvW tipo 3^{3,5}**

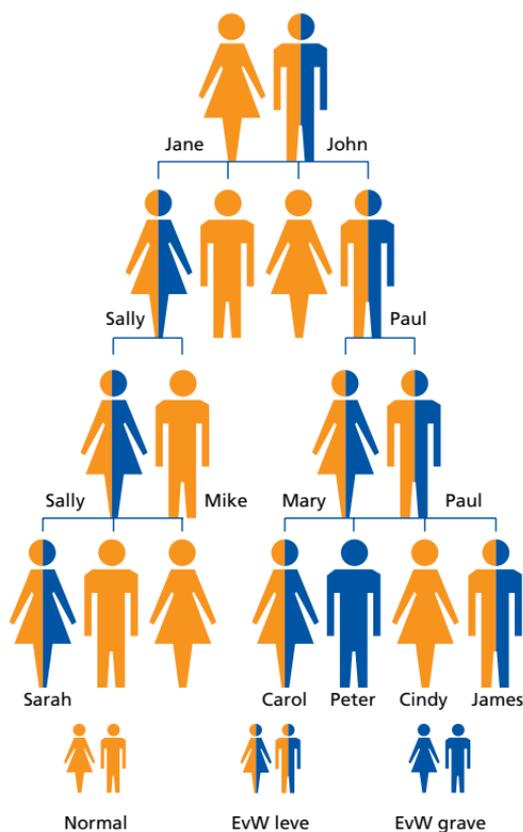
En la EvW tipo 3 hay muy poco FvW presente en el cuerpo o no hay. El tipo 3 es el tipo más raro y afecta aproximadamente entre el 5 % y el 10 % de las personas con EvW. Este es el tipo más grave de EvW y los síntomas son, por lo general, más graves. Las personas con la EvW tipo 3 pueden tener problemas de sangrado más graves, como sangrado en los músculos o en las articulaciones, a veces incluso sin una lesión.

La genética de la EvW

La EvW es casi siempre hereditaria.¹ Esto significa que los padres les transmiten a sus hijos el gen que produce el trastorno.¹ La EvW tipo 1 o tipo 2 puede ocurrir si solo uno de sus padres le transmite el gen a usted. La EvW tipo 3 es hereditaria solo si ambos padres le transmiten el gen.¹ Debido a que la EvW es hereditaria, a menudo afecta a varios miembros de la misma familia, tanto masculinos como femeninos.²

Ocasionalmente, uno de los genes de un bebé puede sufrir un cambio que se denomina mutación genética.² Los padres del bebé no transmiten este gen defectuoso, de modo que los niños de la familia no lo heredarían.

Tres Generaciones de una Familia con EvW²



wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Síntomas y diagnóstico de la EvW

La EvW ocurre por igual en hombres y mujeres. El síntoma más frecuente es el sangrado. En algunas personas con EvW el sangrado es tan leve que incluso estas no saben que tienen la enfermedad. En otras, el sangrado puede ser bastante grave.



Los síntomas del sangrado de la EvW incluyen los siguientes⁶:

Moretones grandes frecuentes por golpes o lesiones menores

Sangrado nasal frecuente o difícil de detener

Sangrado prolongado de las encías después de un procedimiento dental como una extracción

Sangrado menstrual abundante o prolongado en las mujeres

Sangre en sus heces que proviene del sangrado en sus intestinos o en su estómago

Sangre en su orina que proviene del sangrado en sus riñones o en su vejiga

Sangrado abundante después de una cirugía o un parto

Cómo se Diagnostica la EvW

Diagnosticar la EvW puede ser complicado. Es una afección relativamente rara y algunos médicos podrían no estar familiarizados con ella.

Para diagnosticar la EvW, su médico o un médico que se especialice en trastornos hemorrágicos, llamado hematólogo, primero revisará su historial personal y familiar de sangrado.¹ Si la historia clínica sugiere EvW, se pueden usar análisis de sangre específicos para ayudar a hacer el diagnóstico.

Tratamiento para la EvW

El tratamiento, por lo general, depende del tipo específico de EvW y de su gravedad. La mayoría de los casos de EvW son lo suficientemente leves para que usted solo necesite tratamiento cuando ocurra lo siguiente:

- Esté sometido a una cirugía
- Esté sometido a un procedimiento dental
- Lo necesite para tratar lesiones accidentales

Desmopresina

La desmopresina, también llamada 1-deamino-8-D-arginina vasopresina (Deamino-D-Arginine Vasopressin, DDAVP), es una versión artificial (sintética) de una hormona que normalmente produce el cuerpo. A menudo se le usa para prevenir o tratar los episodios de sangrado en las personas con EvW tipo 1 y, ocasionalmente, en algunas personas con EvW tipo 2. Funciona al provocar la liberación de más FvW en el torrente sanguíneo. Pero si no se puede liberar la cantidad suficiente de FvW o si hay alguna falla con la proteína FvW que se está liberando, la DDAVP podría no ser suficiente para controlar el sangrado.



Concentrados de FVIII/FvW purificados

Para las personas que no alcanzaron un control hemorrágico adecuado con la DDAVP o aquellos con la EvW tipo 2 y 3 más graves, el tratamiento habitual es una infusión de un concentrado de FVIII/FvW purificado. Estos productos aumentan los niveles tanto de FvW como de FVIII para proporcionar control hemorrágico.

Antifibrinolíticos y selladores de fibrina

Los antifibrinolíticos ayudan a detener una enzima que disuelve los coágulos sanguíneos. Ayudan a prevenir la degradación de los coágulos que se formaron.

Ejemplos: ácido tranexámico, ácido aminocaproico

Los selladores de fibrina crean una “red” de fibrina para ayudar a mantener las plaquetas unidas en un coágulo. Pueden usarse durante cirugías y extracciones dentales.

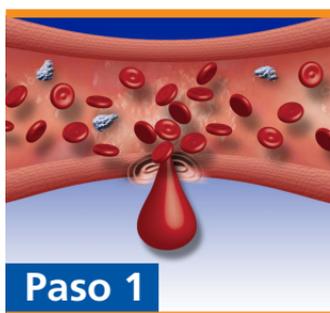
wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

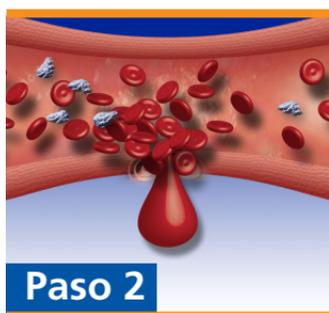
Tanto el FvW como el FVIII son importantes para mantener la hemostasia⁷⁻⁹

La hemostasia es el proceso que detiene el sangrado en el lugar de una lesión y, al mismo tiempo, permite que la sangre fluya normalmente en cualquier otra parte de la circulación.⁹ Cuando usted tiene una lesión que sangra, el FvW actúa como un “pegamento” que ayuda a que la sangre coagule y cierre la herida. En pacientes con la EvW falta este “pegamento” o puede que no funcione muy bien.

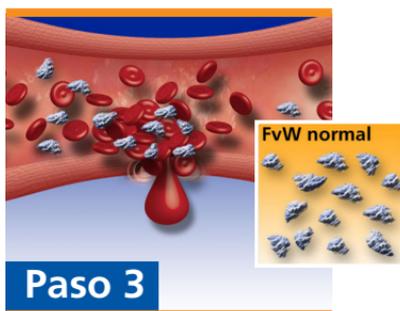
Coagulación normal²



Paso 1: cuando se daña un vaso sanguíneo, se estrecha para disminuir el flujo de la sangre que sale de la vena.



Paso 2: las plaquetas son células muy pequeñas en la sangre. Se adhieren a la parte interior de los vasos sanguíneos y tapan los orificios en el lugar de la lesión.



Paso 3: el FvW actúa como un aglutinante para mantener las plaquetas en su lugar, en el lugar de la lesión.

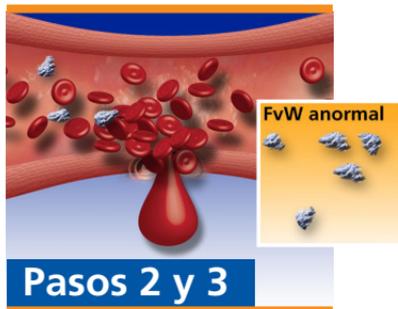


Paso 4: la agrupación de plaquetas proporciona una superficie donde puede producirse la coagulación sanguínea. Las proteínas coagulantes (como el FVIII) en la sangre se acumulan en la superficie de las plaquetas para formar una malla gruesa de fibrina que mantiene el coágulo en su lugar, similar a una costra.

Cómo la EvW afecta la coagulación²



Paso 1: cuando se daña un vaso sanguíneo, los vasos sanguíneos se estrechan normalmente.



Pasos 2 y 3: puede que una persona con EvW no tenga suficiente FvW en la sangre o que este no funcione normalmente. Entonces, el FvW no puede actuar como el pegamento que mantiene las plaquetas en su lugar. Las plaquetas no forman una agrupación.



Paso 4: el FvW transporta FVIII en la sangre. El FVIII es una proteína necesaria para formar un coágulo sólido. Cuando el FvW es bajo, también lo es el FVIII. Sin los niveles normales de FVIII, un coágulo sólido tarda mucho tiempo en formarse.

Esto es debido a que las personas con EvW pueden tener diferentes niveles de FvW y/o deficiencia de FVIII para los que la infusión de un concentrado de FVIII/ FvW purificado puede ser el tratamiento adecuado.

wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Desarrollado específicamente para el tratamiento de la EvW

wilate® es un complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano) y se indica para niños y adultos con la EvW para el tratamiento a pedido, el control de los episodios de sangrado y para el manejo perioperatorio de los sangrados. wilate® no está indicado para el tratamiento de la Hemofilia A.

wilate® es el primer tratamiento desarrollado específicamente para la EvW.^{7,8,10}

- Algunos productos que se usan para tratar la EvW fueron desarrollados originalmente para la Hemofilia A



Debido a que wilate® se desarrolló específicamente para el tratamiento de la EvW, tiene varias características que hacen que sea adecuado para tratar esta afección.

- Una formulación equilibrada con una proporción de 1:1 de FvW:FVIII
- Un proceso de purificación avanzado que minimiza las impurezas
- Control eficaz del sangrado menor e importante¹¹
- Administración de dosis baja recomendada^{7*}
- Dos pasos de inactivación viral que usan tratamientos solventes/detergentes y con calor seco
- Simple y conveniente de usar

*Sobre la base de la Guía de Dosis recomendada para wilate®. Ver Dosificación y administración, sección 2.1 de la Información de prescripción completa.

Una formulación equilibrada de 1:1 de FvW/FVIII.^{7,10,11} wilate® contiene cantidades iguales de FvW y FVIII. Otra manera de decir esto es que la proporción entre FvW y FVIII es de 1 a 1. Esto es importante porque es similar a la proporción del FvW y FVIII que se produce naturalmente en el cuerpo. Este equilibrio de factores puede ayudar a optimizar la dosificación necesaria para el tratamiento.

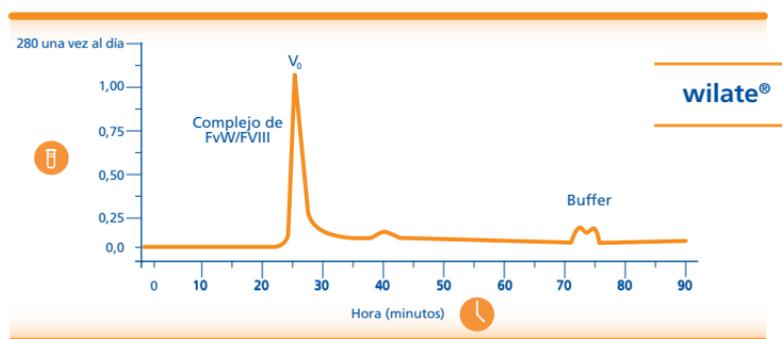
Información de seguridad importante

Las reacciones adversas más frecuentes al tratamiento con wilate® (≥ 1 %) en pacientes con EvW fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria y mareos. Las reacciones adversas más graves al tratamiento con wilate® en pacientes con EvW fueron las reacciones de hipersensibilidad.

Alta pureza

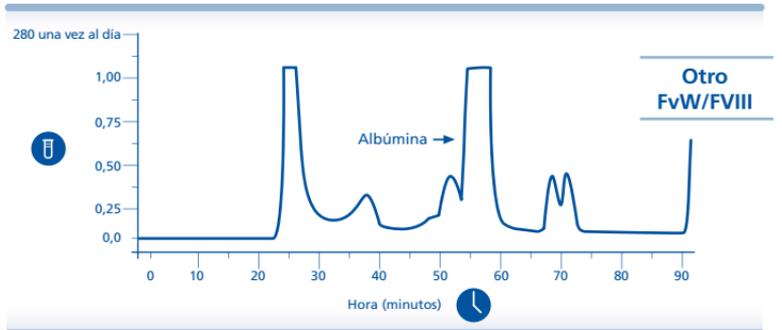
Los procesos de purificación considerables de wilate® incluyen un paso llamado cromatografía de exclusión por tamaño (Size Exclusion Chromatography, SEC). Este paso minimiza las impurezas y ayuda a reducir el riesgo de los efectos secundarios.^{7,11,12}

Cuando se analizan los resultados de la SEC avanzada, wilate® muestra un solo pico que contiene solamente el complejo nativo (natural) de FvW/FVIII.^{11,12}



- wilate® no contiene albúmina

Las proteínas de plasma agregadas pueden provocar efectos secundarios clínicos¹¹



Información de seguridad importante

wilate® está compuesto por plasma humano y conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus y, en teoría, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ).

Consulte la información de seguridad importante adicional en la página 15.
Consulte la información de prescripción completa adjunta.

wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Administración de dosis baja recomendada*

wilate® ofrece una administración de dosis baja recomendada para todos los tipos de EvW. La dosis adecuada de wilate® se basa en su peso y en la gravedad de su sangrado.⁷ La mayoría de los sangrados se tratan durante 1 a 3 días, pero el sangrado grave puede necesitar un tratamiento más largo. Su médico le recetará la dosis adecuada.

Administración de dosis de wilate® para el tratamiento de sangrados menores e importantes para todos los tipos de EvW⁷

Tipo de sangrado	Dosis de carga (UI FvW: CoR/kg PC)	Dosis de mantenimiento (UI FvW:CoR/kg PC)	Objetivo terapéutico
Sangrado menor	20-40 UI/kg	20-30 UI/kg cada 12 a 24 horas	Concentración mínima de actividad de FvW:CoR y FVIII de >30 %
Sangrado importante	40-60 UI/kg	20-40 UI/kg cada 12 a 24 horas	Concentración mínima de actividad de FvW:CoR y FVIII de >50 %

CoR, cofactor de ristocetina; PC, peso corporal.

*Sobre la base de la Guía de Dosis recomendada para wilate®. Ver Dosificación y administración, sección 2.1 de la Información de prescripción completa.



Información de seguridad importante

Se observaron reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras el uso de wilate® y pueden, en algunos casos, progresar a una anafilaxis grave (incluido el shock) con o sin fiebre.

Simple y conveniente

wilate® está disponible en 2 tamaños de viales, de 500 o de 1000 UI, con un dispositivo de transferencia sin aguja Mix2Vial™.

- wilate® se disuelve rápido en un volumen pequeño de inyección, que ayuda a ganar tiempo durante la administración
- Incluye el dispositivo de transferencia Mix2Vial™, una manera rápida y fácil de mezclar wilate® con menos riesgo de pincharse accidentalmente, y un filtro incorporado para que el proceso sea rápido y fácil
- wilate® tiene una velocidad de infusión de 2 a 4 mL/min

wilate® 1000 UI



Actividades de FvW:CoR de 1000 UI y
FVIII de 1000 UI en 10 mL

wilate® 500 UI



Actividades de FvW:CoR de 500 UI y
FVIII de 500 UI en 5 mL

- Almacenar hasta 36 meses en un refrigerador (+2 °C a +8 °C o 36 °F a 46 °F). Proteger de la luz desde la fecha de fabricación
- Durante este período, wilate® puede almacenarse hasta 6 meses a temperatura ambiente (a un máximo de +25 °C o 77 °F)
- Una vez que se almacenó a temperatura ambiente, no debe volver a colocar el producto en el refrigerador

Información de seguridad importante

wilate® está compuesto por plasma humano y conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus y, en teoría, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vEJC).

wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Normas estrictas de seguridad

Octapharma mantiene normas estrictas para el plasma que se usa en todas sus terapias de proteínas humanas. wilate® deriva exclusivamente de mezclas de plasma humano recolectadas en los centros de donación de plasma aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US Food and Drug Administration, FDA). Todo el plasma donado se somete individualmente a pruebas para evidenciar la presencia de una amplia gama de virus, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Se rechaza todo plasma que muestre evidencias de estos virus.



Doble inactivación viral

El plasma cuidadosamente seleccionado y analizado luego se somete a 2 pasos de inactivaciones virales diferentes: el tratamiento solvente/detergente (S/D) y el proceso PermaHeat.

Proceso solvente/detergente	Proceso PermaHeat
<ul style="list-style-type: none">• Método establecido y demostrado para virus encapsulados infecciosos¹³• Destruye la membrana de los virus cubiertos de lípidos (VIH, VHB, VHC y virus del Nilo Occidental)	<ul style="list-style-type: none">• Proceso optimizado de inactivación con calor (a 100 °C durante 2 horas) desarrollado para complementar el proceso S/D• Inactiva un amplio espectro de virus cubiertos y no cubiertos de lípidos.

Información de seguridad importante

wilate® está contraindicado para pacientes que han tenido una reacción anafiláctica o sistémica grave a los productos derivados del plasma, a algún ingrediente de la formulación o a componentes del envase.

Sobre Octapharma, fabricante de wilate®

Uno de los mayores fabricantes de productos de plasma del mundo, Octapharma está comprometido con el avance de las terapias de proteína humana. La compañía ofrece una gama completa de terapias de proteína humana seguras y eficaces. Octapharma fue el primer fabricante en aplicar el proceso S/D en la producción a gran escala del concentrado de FVIII. Con más de 30 años de experiencia en el desarrollo de productos de coagulación, Octapharma se convirtió en una compañía global con una cartera completa de terapias de proteínas humanas.

Además de los productos de hematología para el tratamiento de los trastornos hemorrágicos, Octapharma también se especializa en la inmunoterapia, los cuidados intensivos y la medicina de emergencia. Actualmente, pacientes de más de 80 países alrededor del mundo se tratan con los productos de Octapharma.



Consulte la información de seguridad importante adicional en la página 15.
Consulte la información de prescripción completa adjunta.

wilate®

Complejo que contiene
el factor de von
Willebrand/factor VIII de
coagulación (humano)

Programas y servicios de apoyo de Octapharma

Para obtener información general, llame a nuestro departamento de Servicio al cliente al 866-766-4860 o envíenos un correo electrónico a uscustomerservice@octapharma.com.

La Asistencia al Paciente Hecha Simple

- **Programa Free Trial de wilate®**

*Una gran oportunidad para que las personas con EvW y sus proveedores experimenten la seguridad, eficacia y conveniencia de wilate® de manera gratuita. Para obtener más información o comenzar, llame al siguiente número: **800-554-4440***

- **Programa de asistencia de copagos**

*Ofrece a los pacientes elegibles ahorros en algunos de los costos en efectivo asociados con su terapia. Para obtener más información, llame al siguiente número: **800-554-4440***

- **Servicios de reembolso**

*Profesionales experimentados y entendidos brindan asistencia de seguro y reembolso a proveedores, pacientes y familias. Para obtener más información, llame al siguiente número: **800-554-4440***



Información de seguridad importante

Contraindicaciones y reacciones adversas

wilate® está contraindicado para pacientes con reacciones conocidas de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas o sistémicas graves a los productos derivados del plasma, a algún ingrediente de la formulación o a componentes del envase.

Las reacciones adversas más graves al tratamiento con wilate® en pacientes con EvW fueron las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes (≥1 %) en pacientes con EvW fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria y mareos.

Advertencias y precauciones

Se observaron reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras el uso de wilate® y pueden, en algunos casos, progresar a una anafilaxis grave (incluido el shock) con o sin fiebre.

Cuando se use un factor VIII (FVIII) que contenga el producto del factor de von Willebrand (FvW), el médico del tratamiento debería ser consciente de que un tratamiento continuo puede provocar un aumento excesivo en la actividad del FVIII. Monitoree los niveles de plasma de las actividades de FvW:CoR y FVIII en los pacientes que reciben wilate® para evitar niveles excesivos sostenidos de actividad FvW y FVIII, que pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos.

Los pacientes con EvW, especialmente los pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FvW que se manifiesten como una respuesta clínica inadecuada. Como los anticuerpos inhibidores pueden ocurrir de manera concomitante con las reacciones anafilácticas, a los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica también se les debería evaluar la presencia de inhibidores.

wilate® está compuesto por plasma humano y conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus y, en teoría, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ).

Información de contacto

Octapharma USA, Inc.	121 River Street, Suite 1201, Hoboken, NJ 07030 Tel.: 201-604-1130 www.octapharma.com
Servicio al cliente	uscustomerservice@octapharma.com
Asuntos médicos	usmedicalaffairs@octapharma.com
Free Trial, programa de asistencia de copagos y reembolso	usreimbursement@octapharma.com

Para todas las consultas relacionadas con la seguridad del fármaco o para informar eventos adversos, comuníquese con nuestro director de Seguridad del Fármaco local a los siguientes números:

Tel.: 201-604-1137 | Cel.: 201-772-4546 | Fax: 201-604-1141
o comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088, o bien visite www.fda.gov/medwatch

wilate®

Complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Consulte la información de prescripción completa adjunta.

wilate®

Complejo que contiene
el factor de von
Willebrand/factor VIII de
coagulación (humano)

EL PODER DEL EQUILIBRIO

- Una formulación equilibrada con una proporción de 1:1 de FvW/FVIII, similar al FvW y al FVIII que ocurre naturalmente
- Alta pureza
- Control eficaz del sangrado menor e importante¹¹
- Administración de dosis baja recomendada^{7*}
- Dos pasos de inactivación viral: tratamientos solventes/detergentes y con calor seco
- Simple y conveniente de usar

*Sobre la base de la Guía de Dosis recomendada para wilate®. Ver Dosificación y administración, sección 2.1 de la Información de prescripción completa.

www.wilateusa.com

Información de seguridad importante

Existe la posibilidad de anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad graves. Monitoree los niveles de plasma de las actividades de FvW:CoR y FVIII en los pacientes que reciben wilate® para evitar niveles excesivos sostenidos de actividad FvW y FVIII, que pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos, en especial en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos. Puede ocurrir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra FVIII y FvW, en especial en pacientes con EwW tipo 3.

Referencias: **1.** National Heart, Lung, and Blood Institute. von Willebrand Disease. Última actualización en 2010. Disponible en el siguiente sitio web: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/VWD/VWD_All.html. Visitado el 1 de mayo de 2018. **2.** Sociedad Canadiense de Hemofilia (SCH). An Introduction to von Willebrand disease. Última actualización en 2010. Disponible en el siguiente sitio web: <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/vonwillebrand-disease/>. Visitado el 1 de mayo de 2018. **3.** Nichols WL y otros. Haemophilia. 2008; 14:171-232. **4.** Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Enfermedad de von Willebrand (EwW). Última actualización en 2008. Disponible en el siguiente sitio web <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1330.pdf>. Visitado el 1 de mayo de 2018. **5.** Mannucci P. Journal de Medicina de Nueva Inglaterra (New England Journal of Medicine, N Engl J Med). 2004; 351:683-694. **6.** Nichols WL y otros. Journal de Hematología de Estados Unidos (American Journal of Hematology, Am J Hematol). 2009; 84:366-370. **7.** Información completa para la prescripción de wilate®, complejo que contiene el factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano). Octapharma USA, Inc, Agosto de 2010. **8.** Kessler C y otros. Thromb Haemost. 2011; 106:279-288. **9.** Gale AJ. Toxicol Pathol. 2011; 39(1):273-280. **10.** Stadler M y otros. Productos biológicos (Biologicals). 2006; 34:281-288. **11.** Berntorp E y otros. Haemophilia. 2009; 15:122-130. **12.** Datos en archivo. Octapharma USA, Inc.; 2011. **13.** Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates. Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Última actualización en 2008. Disponible en el siguiente sitio web <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Visitado el 1 de mayo de 2018.

Consulte la información de seguridad importante adicional en la página 15.

Consulte la información de prescripción completa adjunta.

©2018. Octapharma USA Inc. Todos los derechos reservados.
Fecha de elaboración: 6/2018. WIL-0155-COT-5P

octapharma®
Para el uso seguro y óptimo de las proteínas humanas



B.181.003.USA

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar WILATE de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para WILATE.

WILATE, complejo que contiene factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación (humano)

Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2009

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

WILATE está indicado en niños y adultos que tienen la enfermedad de von Willebrand para lo siguiente:

- El tratamiento a pedido y el control de los episodios de sangrado.
- El manejo perioperatorio de los sangrados.

WILATE no está indicado para el tratamiento de la hemofilia A (1).

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

Solamente para uso intravenoso

- Use la siguiente fórmula para determinar la dosis requerida (2.1):

UI requeridas = peso corporal (PC) en kg x aumento deseado del FvW:CoR (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

- Ajuste la dosificación y la duración de la terapia restitutiva según la gravedad de la EvW, la ubicación y el grado del sangrado, y la afección clínica del paciente (2.1).

- Recomendaciones de dosificación (2.1):

Tipo de hemorragias/cirugía	Dosis de carga (UI de FvW:CoR/kg PC)	Dosis de mantenimiento (UI de FvW:CoR/kg PC)	Objetivo terapéutico
Hemorragias menores	20-40 UI/kg	20-30 UI/kg cada 12 a 24 horas	Concentración mínima de actividad de FvW:CoR y FVIII de > 30 %
Hemorragias mayores	40-60 UI/kg	20-40 UI/kg cada 12 a 24 horas	Concentración mínima de actividad de FvW:CoR y FVIII de > 50 %
Cirugías menores (incluidas extracciones dentales)	30-60 UI/kg	15-30 UI/kg o la mitad de la dosis de carga cada 12 a 24 horas hasta 3 días como máximo cada 12 a 24 horas hasta 3 días como máximo	Concentración máxima del 50% de FvW:CoR después de la dosis de carga y concentraciones mínimas 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 6 días o más	Concentración máxima del 100 % de FvW:CoR después de la dosis de carga y concentraciones mínimas de > 30% durante las dosis de mantenimiento

Para reducir el riesgo de trombosis perioperatoria, las concentraciones de la actividad del FVIII no deben exceder el 250 %.

----- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES -----

WILATE se encuentra disponible como un polvo estéril liofilizado para reconstitución para inyección intravenosa, que se suministra en las siguientes concentraciones nominales por vial de uso único (3):

- Actividades de FvW:CoR de 500 UI y FVIII de 500 UI en 5 mL
- Actividades de FvW:CoR de 1000 UI y FVIII de 1000 UI en 10 mL

----- CONTRAINDICACIONES -----

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

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Existe la posibilidad de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves (5.1).
- Pueden producirse eventos tromboembólicos. Monitoree las concentraciones plasmáticas de la actividad del FVIII (5.2).
- Puede ocurrir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el FVIII y FvW, en especial en pacientes con EvW tipo 3 (5.3).
- WILATE se elabora a partir de plasma humano y conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos (5.4).

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes (≥1 %) en estudios clínicos sobre la EvW fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria y mareos (6.1).

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Octapharma USA Inc. al 1-866-766-4860 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte la **página 17** para ver la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y las **indicaciones para el paciente aprobadas por la FDA**.

Revisada en: agosto de 2016

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN <ul style="list-style-type: none">2.1 Dosis2.2 Preparación y reconstitución2.3 Administración
3	FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES <ul style="list-style-type: none">5.1 Reacciones de hipersensibilidad5.2 Eventos tromboembólicos5.3 Anticuerpos neutralizantes5.4 Agentes infecciosos transmisibles5.5 Análisis de laboratorio y de monitoreo
6	REACCIONES ADVERSAS <ul style="list-style-type: none">6.1 Experiencia en ensayos clínicos6.2 Experiencia posterior a la comercialización
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS <ul style="list-style-type: none">8.1 Embarazo8.2 Lactancia8.4 Uso pediátrico8.5 Uso geriátrico
11	DESCRIPCIÓN

B.181.003.USA

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

WILATE está indicado en niños y adultos que tienen la enfermedad de von Willebrand para lo siguiente:

- El tratamiento a pedido y el control de los episodios de sangrado.
- El manejo perioperatorio de los sangrados.

Limitaciones de uso:

WILATE no está indicado para el tratamiento de la hemofilia A.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso luego de la reconstitución

2.1 Dosis

- Inicio el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

- Cada vial de WILATE contiene la cantidad indicada en la etiqueta de unidades internacionales (UI) de actividad del factor de von Willebrand (FvW) según la determinación del análisis del cofactor de ristocetina (FvW:CoR) y de actividad del factor VIII (FVIII) de coagulación según la determinación del análisis de sustrato cromogénico.

- La cantidad de unidades de actividades del FvW:CoR y FVIII administradas se expresa en UI, lo cual se relaciona con las normas actuales de la OMS para los productos de FvW y FVIII. Las actividades plasmáticas del FvW:CoR y FVIII se expresan como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con las normas internacionales para las actividades plasmáticas del FvW:CoR y FVIII). Una UI de actividad del FvW:CoR es equivalente a la cantidad de FvW:CoR en un ml de plasma humano normal. La proporción entre las actividades del FvW:CoR y del FVIII en WILATE es de aproximadamente 1:1.

- Debe calcularse la dosificación requerida del FvW:CoR, a partir del resultado empírico de que 1 UI del FvW:CoR por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FvW en aproximadamente el 2 % de la actividad normal o 2 UI/dl, usando la siguiente fórmula:

UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del FvW:CoR (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

Aumento previsto del FvW:CoR (% de lo normal) = 2 x UI administradas / peso corporal (kg)

- Ajuste la dosificación y la frecuencia de la administración según la eficacia clínica del paciente individual.

Dosificación para hemorragias

En la Tabla 1, se proporciona una guía para la dosificación en el tratamiento de hemorragias menores y mayores.

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

Tipo de hemorragias	Concentra-ciones mínimas de actividad del FvW:CoR y FVIII (% de lo normal)	Dosificación de carga (UI del FvW:CoR/kg de peso corporal)	Dosificación de mantenimiento (UI del FvW:CoR/kg de peso corporal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor	>30	20-40	20-30	Repetir según sea necesario De 12 a 24	Hasta 3 días
Importante	>50	40-60	20-40	Repetir según sea necesario De 12 a 24	Hasta 5 a 7 días

- Ajuste la dosis según el grado y la ubicación del sangrado, y la afección clínica del paciente. En los pacientes con EvW tipo 3, los pacientes con sangrados gastrointestinales (GI) pueden requerir dosis más altas.

- Repita las dosis según sea necesario, en función del monitoreo reiterado de los valores clínicos y de laboratorio correspondientes.

- Haga los análisis de laboratorio correspondientes con el plasma del paciente en los intervalos correspondientes con el fin de asegurarse de que se alcancen y mantengan las concentraciones adecuadas de actividad del FvW:CoR y FVIII.

- Dado que WILATE contiene FVIII, el tratamiento continuo puede provocar un aumento excesivo de la actividad del FVIII.

Dosificación para cirugías

En la Tabla 2, se proporciona una guía para la dosificación en caso de cirugías mayores y menores.

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

Tipo de cirugía	Dosificación de carga (UI del FvW:CoR/ kg de peso corporal) (dentro de las 3 horas previas a la cirugía)	Concen-traciones máximas de FvW:CoR (% de lo normal)	Dosificación de manteni-miento (UI del FvW:CoR/ kg de peso corporal)	Concen-traciones mínimas de FvW:CoR (% de lo normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor (incluida una extracción dental)	30-60	50	15-30 o la mitad de la dosis de carga	>30	De 12 a 24	Hasta que cicatrice la herida, hasta 3 días
Importante	40-60	100	20-40 o la mitad de la dosis de carga	>50	De 12 a 24 (al menos 2 dosis dentro de las primeras 24 horas después del inicio de la cirugía)	Hasta que cicatrice la herida, hasta 6 días o más

Para reducir el riesgo de trombosis perioperatoria, las concentraciones de la actividad del FVIII no deben exceder el 250 %.

Si bien la Tabla 2 proporciona un intervalo de dosificación que se prevé que suministre las concentraciones máximas deseadas de FvW:CoR, a continuación se presenta un ejemplo sobre cómo

calcular la dosis de carga en función de la recuperación incremental in vivo (incremental in vivo recovery, IVR) individual de un paciente, que se determina antes de la cirugía.

- Determine la recuperación incremental in vivo (IVR) y evalúe la actividad plasmática inicial del FvW:CoR antes de la cirugía. La IVR del FvW:CoR indica el aumento de UI/dl por UI/kg de peso corporal infundidas y puede determinarse y calcularse de la siguiente forma:

- Determine la concentración plasmática de FvW:CoR al inicio.
- Haga una infusión intravenosa de 60 UI de FvW:CoR/kg de WILATE en el momento 0.
- Determine la concentración plasmática de FvW:CoR 30 minutos después de la infusión.

IVR = (FvW:CoR_{30 min en plasma} – FvW:CoR_{inicial en plasma})/60 UI kg

- El cálculo de la dosis de carga requiere de cuatro valores: la concentración plasmática máxima objetivo de FvW:CoR, la concentración inicial de FvW:CoR, el peso corporal (PC) en kilogramos y la IVR. Si el cálculo real de la IVR supera los 2,5, use 2,5 para calcular la carga de dosis recomendada y evitar la dosificación insuficiente. Si no está disponible la IVR, puede calcularse una dosis estandarizada en función de un FvW:CoR o una IVR supuestos de 2,0 UI/dl por UI/kg de WILATE administrada.

Ejemplo:

Suposición: valor inicial de FvW:CoR = 10 UI/dl y concentración objetivo de FvW:CoR = 100 UI/dl = Δ 90 UI/dl

Suposición: peso del paciente = 75 kg, IVR del paciente = 1,8 (UI/dl)/(UI/kg)

Dosis de carga =

90
UI/dl
x
75
kg
1,8
(UI/dl)/(UI/kg)

=
3750
UI
FvW:CoR

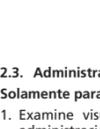
- Cuando sea posible después de una cirugía, haga los análisis de laboratorio correspondientes con el plasma del paciente una vez por día con el fin de asegurarse de que se alcancen y mantengan las concentraciones adecuadas de actividad del FvW:CoR y FVIII. Para reducir el riesgo de trombosis perioperatoria, las concentraciones de la actividad del FVIII no deben exceder el 250 %. [2]

2.2 Preparación y reconstitución

- WILATE se suministra con un dispositivo de transferencia Mix2Vial™ para la reconstitución del polvo liofilizado en diluyente, una jeringa de 10 ml, un equipo de infusión y dos hisopos con alcohol.

- Reconstituya el polvo única y directamente antes de la inyección. Dado que WILATE no contiene conservantes, use la solución inmediatamente después de la reconstitución.

Instrucciones para la reconstitución:



- Caliente el concentrado (WILATE) y el diluyente en los viales cerrados hasta que alcancen temperatura ambiente. Si se usa un baño maría para este fin, evite que el agua y los tapones de goma o las tapas de los viales entren en contacto. La temperatura del baño maría no debe exceder los +37 °C (98 °F).

- Retire las tapas del vial del concentrado (WILATE) y del vial del diluyente, y limpie los tapones de goma con un hisopo con alcohol.

- Quite la tapa del envase externo del equipo de transferencia Mix2Vial™. Para mantener la esterilidad, deje el dispositivo Mix2Vial™ en el envase externo transparente. Coloque el vial del diluyente sobre una superficie nivelada y sujete el vial con firmeza. Tome el Mix2Vial™ con su envase externo e inviértalo sobre el vial del diluyente. Presione la cánula de plástico azul del Mix2Vial™ con firmeza hasta atravesar el tapón de goma del vial del diluyente (fig. 1). Mientras sujeta el vial del diluyente, quite el envase externo del Mix2Vial™ y deje el Mix2Vial™ firmemente conectado al vial del diluyente (fig. 2).

- Con el vial del concentrado (WILATE) sujetado firmemente sobre una superficie nivelada, invierta rápidamente el vial del diluyente con el Mix2Vial™ conectado y presione el extremo de la cánula de plástico transparente del Mix2Vial™ con firmeza hasta atravesar el tapón del vial del concentrado (WILATE) (fig. 3). El diluyente se transferirá al vial del concentrado (WILATE) por acción del vacío.

- Con ambos viales todavía conectados, dé vuelta lentamente el vial del concentrado (WILATE) para asegurarse de que el polvo se disuelva completamente hasta formar una solución transparente. No agite el vial para evitar que se forme espuma. Una vez que el contenido del vial de WILATE se haya disuelto por completo, sujete con firmeza la parte transparente y la parte azul del Mix2Vial™. Desenrosque el Mix2Vial™ hasta que queden dos piezas independientes (fig. 4) y deseche el vial del diluyente vacío y la parte azul del Mix2Vial™.

La solución final es transparente o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla. Si el concentrado no se disuelve por completo o si se forma una acumulación, no use la preparación.

2.3. Administración

Solamente para inyección intravenosa luego de la reconstitución

- Examine visualmente la solución final para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
- No mezcle WILATE con otros productos medicinales ni administre simultáneamente con otra preparación intravenosa en el mismo equipo de infusión.

- Con el vial de WILATE todavía en posición recta, conecte una jeringa de plástico desechable con el Mix2Vial™ (la parte de plástico transparente). Invierta el sistema y extraiga el WILATE reconstituido en la jeringa.

- Una vez transferido WILATE a la jeringa, sujete con firmeza el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconecte el Mix2Vial™ de la jeringa. Deseche el Mix2Vial™ (la parte de plástico transparente) y vacíe el vial de WILATE.

- Limpie el lugar previsto para la inyección con un hisopo con alcohol.
- Coloque una aguja adecuada para infusión en la jeringa.
- Mida el pulso del paciente antes y durante la inyección. Si se produce un aumento marcado del pulso, reduzca la velocidad de inyección o interrumpa la administración.
- Inyecte la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta de 2 a 4 ml/minuto.
- Deseche cualquier producto sin usar o material residual de acuerdo con los requisitos locales.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

WILATE se encuentra disponible como un polvo estéril liofilizado para reconstitución para inyección intravenosa, que se suministra en las siguientes concentraciones nominales por vial de uso único:

- Actividades de FvW:CoR de 500 UI y FVIII de 500 UI en 5 mL
- Actividades de FvW:CoR de 1000 UI y FVIII de 1000 UI en 10 mL

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con WILATE. Entre los signos y síntomas, se incluyen angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión del pecho, hormigueo, vómitos y sibilancias que pueden avanzar hasta convertirse en anafilaxia grave (incluido un choque) con o sin fiebre.[3] Controle de cerca a los pacientes que reciben WILATE y observe los síntomas durante todo el período de infusión.

Como los anticuerpos inhibidores pueden ocurrir de manera concomitante con las reacciones anafilácticas, evalúe a los pacientes que tengan una reacción anafiláctica para determinar la presencia de inhibidores. [3] *[Consulte Advertencias y precauciones (5.3)].*

5.2 Eventos tromboembólicos

El tratamiento continuo con un producto de FvW que contenga FVIII puede causar un aumento excesivo de la actividad del FVIII[1], lo cual puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. Monitoree los niveles plasmáticos de las actividades del FvW:CoR y FVIII en los pacientes que reciben WILATE para evitar concentraciones excesivas sostenidas de actividad del FvW y FVIII.

5.3 Anticuerpos neutralizantes

Pueden producirse anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII y FvW en pacientes con EvW, en especial en los pacientes con EvW tipo 3. Si un paciente desarrolla un inhibidor contra el FvW (o contra el FVIII), la afección se manifestará por sí sola como una respuesta clínica inadecuada. En consecuencia, si no se logran las concentraciones plasmáticas previstas de la actividad del FvW o si no se controla el sangrado con una dosis adecuada o con la administración de dosis repetidas, haga el análisis correspondiente para determinar si hay un inhibidor del FvW.

En pacientes con anticuerpos contra el FvW, este no es eficaz y la administración de WILATE puede provocar eventos adversos graves. Considere otras opciones terapéuticas para estos pacientes.

Como los anticuerpos inhibidores pueden ocurrir de manera concomitante con las reacciones anafilácticas, evalúe a los pacientes que tengan una reacción anafiláctica para determinar la presencia de inhibidores.[3] *[Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].*

5.4 Agentes infecciosos transmisibles

WILATE está elaborado a partir de plasma humano. Debido a que este producto se elabora a partir de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como virus y, en teoría, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). Existe también la posibilidad de que haya agentes infecciosos desconocidos en el producto. El riesgo de que WILATE transmita virus se ha reducido a partir del análisis de los donantes de plasma por exposición previa a ciertos virus, determinando la presencia de ciertas infecciones virales actuales e inactivando y eliminando determinados virus durante la elaboración. A pesar de estos valores, igualmente puede transmitir la enfermedad. [5]

Registre el número de lote del producto cada vez que se administre WILATE a un paciente y considere la correspondiente vacunación (contra el virus de la hepatitis A y B) de los pacientes al recibir WILATE de manera regular/repetida. El médico u otro proveedor de atención médica deben informar TODA infección que un médico crea que este producto pudo haber transmitido a Octapharma USA, Inc. al 1-866-766-4860.

5.5 Análisis de laboratorio y de monitoreo

- Monitoree las concentraciones plasmáticas de las actividades del FvW:CoR y FVIII en los pacientes que reciben WILATE para evitar concentraciones excesivas sostenidas de la actividad del FvW y FVIII, que pueden aumentar el riesgo de tromboembolia, en especial en pacientes con factores de riesgo clínicos o de laboratorio conocidos.

- Monitoree el desarrollo de inhibidores del FvW y FVIII. Haga los análisis para determinar si hay inhibidores del FvW y FVIII si el sangrado no se controla con la dosis prevista de WILATE. [6]

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes al tratamiento con WILATE (≥1 %) en pacientes con EvW fueron reacciones de hipersensibilidad, urticaria y mareos. Se observaron seroconversiones de anticuerpos contra el parvovirus B19 que no estuvieron acompañadas de signos clínicos de enfermedad.

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados durante estos ensayos no pueden compararse directamente con los índices de ensayos clínicos de otro fármaco y posiblemente no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

En total, 157 sujetos con EWW (de 1 a 83 años) recibieron WILATE en 6769 ocasiones, que incluyeron estudios clínicos que involucraron uso profiláctico, tratamiento a pedido, cirugía y farmacocinética. De los 157 sujetos, 32 (20,4 %) tuvieron EvW tipo 1, 42 (26,8 %) tuvieron EvW tipo 2 y 83 (52,9 %) tuvieron EvW tipo 3; 96 (61,1 %) sujetos fueron de sexo femenino y 61 (38,9 %) sujetos fueron de sexo masculino. En total, los sujetos recibieron 11 222 241 UI de WILATE durante 6355 días de exposición. Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones de hipersensibilidad (3 sujetos; 1,9 %), urticaria y mareos (cada uno con 2 sujetos; 1,3 %). Cinco sujetos (3,2 %) tuvieron seroconversiones de anticuerpos contra el parvovirus B19 que no estuvieron acompañadas de signos clínicos de enfermedad. No se informó la seroconversión por el ADN del parvovirus B19 desde la implementación de análisis en minipool de plasma usado para la elaboración de WILATE.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de WILATE se evaluó específicamente 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 evaluaron el desarrollo de inhibidores del FVIII en 15 sujetos, no se detectaron inhibidores del FVIII tras la administración de 223 290 UI de WILATE en total en 419 administraciones.

La detección de la formación de anticuerpos depende altamente en la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología de análisis, la manipulación de la muestra, los plazos de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Debido a estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra WILATE con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de WILATE posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los productos.

Entre las reacciones adversas posteriores a la comercialización informadas en pacientes tratados con WILATE, se incluyen: disnea, náuseas, vómitos, sarpullido, dolor de cabeza, taquicardia, rubefacción, hipotensión, escalofríos, tos, molestia en el tórax, dolor abdominal, pirexia, inhibición del factor VIII, reacción anafiláctica y parestesia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1Embarazo

11 DESCRIPCIÓN

WILATE es un complejo que contiene factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación, de doble virus inactivado, purificado, estéril, derivado de plasma humano. WILATE se suministra como polvo liofilizado para reconstitución para inyección intravenosa. El diluyente para la reconstitución del polvo liofilizado es agua para inyección con polisorbato 80 0,1 %.

WILATE no contiene conservantes. No se agrega albúmina como estabilizador. En la etiqueta de WILATE, figuran las actividades reales del FvW:CoR y FVIII en UI por vial. La actividad del FvW (FvW:CoR) se determina usando un método de aglutinación de material al que se hace referencia en la “norma internacional de la OMS para el concentrado del factor de von Willebrand” actual. La actividad del FVIII se determina usando un análisis de sustrato cromogénico al que se hace referencia en la “norma internacional de la OMS para el concentrado del factor VIII de coagulación humana” actual. Las metodologías de análisis cumplen con la Farmacopea Europea (Farm. Eur.). La actividad específica resultante de WILATE es ≥ 60 UI de actividad del FvW:CoR y ≥ 60 UI de actividad del FVIII por mg de proteína total.

La composición nominal de WILATE es la siguiente:

Componente	Cantidad/vial de 5 ml	Cantidad/vial de 10 ml
FvW:CoR	500 UI	1000 UI
FVIII	500 UI	1000 UI
Proteína total	≤ 7,5 mg	≤ 15,0 mg
Glicina	50 mg	100 mg
Sacarosa	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 para inyección	5 ml	10 ml
Polisorbato 80	1 mg/ml	1 mg/ml

El complejo que contiene factor de von Willebrand/factor VIII de coagulación es el principio activo de WILATE. Es un derivado de grandes mezclas de plasma humano obtenido de centros de donación de plasma de EE. UU. Todas las donaciones de plasma se analizan para determinar la presencia de marcadores virales conforme a los requisitos de las pautas de la FDA y el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea (European Union Committee for Proprietary Medicinal Products, EU CPMP). Además, el límite para la titulación del ADN del parvovirus B19 humano en la mezcla de elaboración se ha establecido para que no exceda las 104 UI/ml.

El producto se elabora a partir de un crioprecipitado, que se reconstituye en una solución amortiguadora y se trata con hidróxido de aluminio, a lo cual le siguen dos pasos diferentes de cromatografía, ultra- y diafiltración, y filtración estéril. El proceso de elaboración incluye dos pasos de inactivación de virus, a saber, el tratamiento con una mezcla de solvente/detergente (SD) orgánicos, compuesta por tri-n-butil fosfato (TNBP) y octoxinol-9, y un tratamiento con calor seco terminal (terminal dry heat, TDH) del producto liofilizado en el envase final (a +100 °C [212 °F] durante 120 minutos a una concentración de humedad residual especificada del 0,7 % al 1,6 %). Además, el paso de cromatografía de intercambio iónico usado durante la elaboración de WILATE también elimina algunos virus [8]. La media acumulada de factores de reducción de virus de estos pasos se resume en la Tabla 3.

Tabla 3 Reducción de virus durante la elaboración de WILATE

Paso de producción	Factor de reducción viral [log ₁₀]						
	Virus con envoltura				Virus sin envoltura		
	VIH-1	SBV	VDVB	VPR	REO 3	VHA	PVP
Tratamiento con S/D	> 7,52	> 8,63	> 4,18	> 8,54	nc	nc	nc
Cromatografía de intercambio iónico	nr	nr	nr	nr	1,86- 2,33	1,16- 1,93	3,29
Tratamiento con TDH	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

nc: no corresponde

nr: no realizado (reactivos S/D presentes)

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana - 1

SBV: virus Sindbis (Sindbis Virus)

BVDV: virus de la diarrea viral bovina (Bovine Viral Diarrhea Virus)

PRV: virus de la pseudorabia (Pseudorabies Virus)

REO 3: reovirus tipo 3

VHA: virus de la hepatitis A

PPV: parvovirus porcino (Porcine Parvovirus)

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

WILATE contiene factor de von Willebrand (FvW) y factor VIII (FVIII) de coagulación, componentes del plasma normal. El FvW estimula la agregabilidad plaquetaria y la adhesión plaquetaria en el endotelio vascular dañado; también cumple la función de proteína transportadora estabilizante para el FVIII de la proteína procoagulante, un cofactor esencial en la activación del factor X que permite la formación de trombina y fibrina. Los pacientes con EvW tienen una deficiencia o anomalía del FvW. Esta reducción de la concentración plasmática de FvW produce una actividad correspondientemente baja del FVIII y una función plaquetaria anormal; en consecuencia, se produce un sangrado excesivo. [9] Tras la administración, WILATE reemplaza temporalmente el FvW y FVIII faltantes necesarios para una hemostasia eficaz.

12.2 Farmacodinámica

No se hicieron estudios de farmacodinámica específicos con WILATE.

12.3 Farmacocinética

Los perfiles de farmacocinética (pharmacokinetic, PK) de WILATE se determinaron según la actividad del FVIII, FvW:CoR, FvW:Ag, y FvW:UC obtenidos de un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado, de dos grupos, cruzado, con WILATE y un producto comparador hecho en 6 centros en los EE. UU. Veintidós sujetos con EvW 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 de inyección intravenosa rápida de WILATE que contiene aproximadamente 40 UI de FvW:CoR/kg de peso corporal. Veinte sujetos completaron el estudio según el protocolo. Los parámetros de PK de las actividades del FvW:CoR y FVIII se resumen en la Tabla 4 y Tabla 5, respectivamente.

Los parámetros de PK informados en la Tabla 4 se basan en los valores del FvW:CoR obtenidos usando un método analítico del sistema de coagulación de Behring (Behring Coagulation System, BCS) modificado. El BCS modificado se usó por su menor variabilidad validada en comparación con el BCS estándar. Las concentraciones determinadas (UI de FvW:CoR/ml) son mayores según el método analítico del BCS modificado respecto de aquel del BCS estándar que se usa en algunos laboratorios clínicos. La C_{máx.} y el ABC ajustados según la dosis y determinados por este método de BCS modificado son aproximadamente 1,5 veces mayores que los determinados por el método de BCS estándar. No se encontró diferencia en la recuperación incremental.

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de FvW:CoR:media ± DE (intervalo)

Parámetros	EvW tipo I (n = 5)	EvW tipo II (n = 9)	EvW tipo III (n = 6)	Total (n = 20)
C _{máx.} (UI/dl)	74 ± 13 (62 - 91)	77 ± 18 (40 - 100)	79 ± 13 (65 - 102)	76 ± 15 (40 - 102)
ABC _(0-10h) (UI*h/dl)	1633 ± 979 (984 - 3363)	1172 ± 421 (571 - 1897)	995 ± 292 (527 - 1306)	1235 ± 637 (527 - 3363)
Semivida (h)	24,7 ± 17,9 (11,2 - 48,5)	15,3 ± 6,3 (6,0 - 26,4)	9,1 ± 2,6 (5,7 - 12,9)	15,8 ± 11,0 (5,7 - 48,5)
CL (ml/h/kg)	3,1 ± 1,1 (1,2 - 4,1)	4,1 ± 1,7 (2,0 - 7,1)	4,2 ± 1,4 (3,0 - 6,6)	3,9 ± 1,5 (1,2 - 7,1)
Vss (ml/kg)	81,7 ± 38,5 (15,3 - 74,2)	76,6 ± 35,4 (45,3 - 158,8)	49,4 ± 16,7 (29,7 - 67,1)	69,7 ± 33,2 (29,7 - 158,8)
MRT (h)	32,7 ± 25,8 (15,3 - 74,2)	19,7 ± 5,6 (9,9 - 27,1)	11,9 ± 2,9 (9,2 - 15,9)	20,6 ± 14,8 (9,2 - 74,2)
Recuperación (%UI/kg)	1,8 ± 0,2 (1,5 - 2,0)	1,8 ± 0,5 (1,0 - 2,4)	2,1 ± 0,3 (1,8 - 2,6)	1,9 ± 0,4 (1,0 - 2,6)

C_{máx.} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; CL = depuración; Vss = volumen de distribución en equilibrio; MRT = media del tiempo de residencia

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos de la actividad del FVIII: media ± DE (intervalo), cromogénico

Parámetros	EvW tipo I (n = 5)	EvW tipo II (n = 8*)	EvW tipo III (n = 6)	Total (n = 19*)
C _{máx.} (UI/dl)	117,1 ± 12,1 (103 - 135)	147,2 ± 32,6 (102 - 206)	120 ± 23 (91 - 148)	112 ± 23 (59 - 148)
ABC _(0-10h) (UI*h/dl)	1187 ± 382 (523 - 1483)	1778 ± 1430 (544 - 4821)	2670 ± 854 (1874 - 3655)	2290 ± 1045 (464 - 4424)
Semivida (h)	17,5 ± 4,9 (10,9 - 23,8)	23,6 ± 8,3 (12,6 - 34,7)	16,1 ± 3,1 (11,8 - 20,1)	19,6 ± 6,9 (10,9 - 34,7)
CL (mL/h/kg)	4,4 ± 3,7 (2,5 - 11,0)	2,5 ± 0,9 (1,2 - 3,5)	2,0 ± 0,6 (1,4 - 2,8)	2,9 ± 2,1 (1,2 - 11,0)
Vss (ml/kg)	95,0 ± 53,8 (57,1 - 190,0)	79,5 ± 23,1 (52,8 - 116,2)	44,2 ± 10,4 (31,8 - 57,1)	72,4 ± 36,2 (31,8 - 190,0)
MRT (h)	24,1 ± 5,5 (17,2 - 31,5)	35,1 ± 14,2 (17,5 - 61,6)	23,0 ± 3,7 (18,0 - 27,7)	28,4 ± 11,1 (17,2 - 61,6)
Recuperación (%UI/kg)	1,9 ± 0,5 (1,1 - 2,5)	2,2 ± 0,4 (1,6 - 2,8)	2,5 ± 0,5 (2,0 - 3,0)	2,2 ± 0,5 (1,1 - 3,0)

*Un sujeto con una semivida larga poco probable no se incluye en la tabla de resumen, excepto por el resultado de la recuperación.

C_{máx.} = concentración máxima; ABC = área bajo la curva; CL = depuración; Vss = volumen de distribución en equilibrio; MRT = media del tiempo de residencia

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de episodios de sangrado

Se determinó la eficacia clínica de WILATE en el control del sangrado en sujetos con EvW en cuatro estudios clínicos prospectivos, abiertos, sin control (sin incluir el estudio de PK). Para participar en los estudios, los sujetos debían tener EvW heredada (de cualquier tipo) que no respondiera al acetato de desmopresina. Los sujetos de ≥12 a <65 eran elegibles para ingresar en tres de los cuatro estudios y los sujetos de ≥6 a <85 años eran elegibles para un estudio. Los criterios de exclusión incluyeron la administración de otros productos derivados de la sangre o del plasma, la administración de acetato de desmopresina 15 días antes del ingreso en el estudio, la administración de ácido acetilsalicílico 7 días antes del ingreso en el estudio, infección sintomática, actividad de inhibidores actual o previa (3 estudios) y enfermedad renal o hepática grave (3 estudios). En total, 70 sujetos que tenían EvW con una media de edad de 37 años (intervalo: de 5 a 77 años) se inscribieron en los estudios, de los cuales 37 tenían tipo 3 y 30 eran de sexo masculino. La cantidad total de días de exposición a WILATE para todas las investigaciones de los cuatro estudios varió de 202 a 4917 días. Los BE se analizaron para determinar la eficacia usando 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 mediante los criterios objetivos, el tratamiento de un episodio de sangrado se clasificó como satisfactorio cuando no se cumplió ninguno de los criterios mencionados a continuación:

- El episodio se trató además con otro producto que contiene FvW (sin incluir sangre entera).

- El sujeto recibió una transfusión de sangre durante el episodio.

- El tratamiento de seguimiento incluyó una dosis diaria de WILATE igual o mayor del 50 % (≥ 50 %) por encima de la dosis inicial (para episodios de sangrado con más de 1 día de tratamiento).

- El tratamiento duró más de 4 días (> 4 días) en casos de sangrado grave (que no sea gastrointestinal).

- El tratamiento duró más de 3 días (> 3 días) en casos de sangrado moderado (que no sea gastrointestinal).

- El tratamiento duró más de 2 días (> 2 días) en casos de sangrado menor (que no sea gastrointestinal).

- La última calificación de eficacia del episodio de sangrado fue “moderada” o “nula”.

Los BE tratados con WILATE se resumen para todos los sujetos (n=45) y los sujetos de 5 a 16 años (n=11) en la Tabla 6. Entre los 70 sujetos con EvW a los que se les administró WILATE en estudios clínicos (sin incluir el estudio de PK), 45 recibieron tratamiento a pedido para 1068 BE. Según los criterios objetivos anteriores, la eficacia correspondiente para cada evento de sangrado se calificó como satisfactorio en el 84 % de los episodios. En estos 45 sujetos con BE, el 93 % de los BE tratados satisfactoriamente se produjo en sujetos con EvW tipo 3 (n=25). En 11 pacientes pediátricos de 5 a 16 años, la eficacia se calificó como satisfactoria en el 87,6 % de los BE.

Tabla 6 Proporción de tratamientos satisfactorios de episodios de sangrado con WILATE

	Cantidad de BE*	Cantidad de BE tratados satisfactoriamente	% de tratamientos satisfactorios (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)

*Un “episodio de sangrado” puede implicar sangrado en varios lugares en este análisis.

La información sobre la dosificación para 972 “episodios de sangrado” tratados satisfactoriamente (1423 infusiones) y 211 episodios de sangrado tratados satisfactoriamente (289 infusiones) en sujetos de 5 a 16 años por sangrado regional se resume en la Tabla 7. A los fines de asignar una calificación satisfactoria/insatisfactoria a un sangrado regional que se produjo al mismo tiempo, el sangrado en diferentes lugares durante el mismo periodo se contabilizó como un BE distinto. En consecuencia, la cantidad de estos “episodios” difiere de la cantidad de la evaluación general de calificación satisfactoria/insatisfactoria de WILATE en el tratamiento de BE en la Tabla 6. La mayoría de los BE se trataron durante 1 a 3 días. En sujetos con sangrados GI, la duración del uso del producto para controlar el sangrado fue mayor (hasta 7 días).

15 DESCRIPCIÓN

16 DESCRIPCIÓN

17 DESCRIPCIÓN

18 DESCRIPCIÓN

19 DESCRIPCIÓN

Tabla 7 Dosis administradas (FvW:CoR en UI/kg) en episodios de sangrado* tratados satisfactoriamente con WILATE: Media ± DE (intervalo)

Lugar	Todos los sujetos (n=45)				Sujetos de 5 a 16 años (n=11)			
	Dosis inicial		Dosis posteriores		Dosis inicial		Dosis posteriores	
	Cant.de infusiones	Dosis: Media ± DE (intervalo)	Cant.de infusiones	Dosis: Media ± DE (intervalo)	Cant.de infusiones	Dosis: Media ± DE (intervalo)	Cant.de infusiones	Dosis: Media ± 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)
Tubo 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)
Aparato ginecológico	52	28 ± 17 (12 - 77)	35	26 ± 9 (9 - 52)	33	27 ± 16 (12 - 69)	25	26 ± 8 (12 - 52)
Otra**	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, el sangrado en cada lugar se cuenta como un “episodio” distinto. **“Otro” incluye principalmente sangrados musculares, hematuria, equimosis, hematoma y otros lugares varios de sangrado.

Prevención de sangrado en cirugías (manejo perioperatorio)

Se hizo un estudio clínico prospectivo, abierto, de un solo grupo, sin control, multicéntrico para investigar la eficacia hemostática y la seguridad de WILATE en 28 sujetos (19 de sexo femenino y 9 de sexo masculino) que se sometieron a 30 cirugías. Dos participantes 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, y 4 tenían 65 años o más. Seis sujetos tenían EvW tipo 1, 1 tenía tipo 2A, 1 tenía tipo 2B y 20 tenían tipo 3. Un sujeto con EvW tipo 1 y uno con tipo 3 tenía 2 cirugías cada uno.

Veintiún cirugías se clasificaron como mayores (p. ej., artroplastia ortopédica, cesárea y partos vaginales, laminectomía, amigdalectomía, apendicectomía, extracciones de muelas de juicio) y 9 se clasificaron como menores (p. ej., meniscectomía, extracciones dentarias que no sean las muelas de juicio, septoplastia, biopsia). Se hicieron siete cirugías (3 mayores, 4 menores) en sujetos con EvW tipo 1, 2 cirugías (1 mayor, 1 menor) en sujetos con EvW tipo 2 (A/B) y 21 cirugías (17 mayores, 4 menores) en sujetos con EvW tipo 3. Los tipos de cirugías para los 9 procedimientos menores fueron: dentales (n=5; 55,6 %); ortopédicas (n=2; 22,2 %); oftalmológicas (n=1; 11,1 %) y de nariz, garganta y oído (n=1; 11,1 %). Los tipos de cirugías para los 21 procedimientos mayores fueron: ortopédicas (n=8; 38,1 %); obstétricas/ginecológicas (n=5; 23,8 %); gastrointestinales (n=4, 19,0 %); dentales (n=2; 9,5 %) y de nariz, garganta y oído (n=2; 9,5 %). El tipo de cirugía según el tipo de EvW fue: EvW tipo 1 (n=7): dental (n=4; 57,1 %), ortopédica (n=2; 28,6 %) y de nariz, garganta y oído (n=1; 14,3 %); EvW tipo 2 (A/B) (n=2): ortopédica (n=1; 50 %) y obstétrica/ginecológica (n=1; 50 %); EvW 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 %) y de nariz, garganta y oído (n=2; 9,5 %) y oftalmológica (n=1; 4,8 %).

La dosificación se individualizó según los resultados de la recuperación in vivo realizada antes de la cirugía. La dosis de carga total media por infusión fue 51,4 UI/kg (mediana de 52,1 UI/kg; intervalo de 27 a 77 UI/kg). Las cirugías mayores requirieron una dosis de carga media de 54,7 UI/kg (mediana de 55,5 UI/kg; intervalo de 36 a 69 UI/kg) en comparación con una dosis de carga media de 41,9 UI/kg (mediana de 37,5 UI/kg; intervalo de 27 a 77 UI/kg) para las cirugías menores. La dosis de mantenimiento total media por infusión fue 28,5 UI/kg (mediana de 28,5 UI/kg; intervalo de 8 a 63 UI/kg). Las cirugías mayores requirieron una infusión de mantenimiento media de 29,6 UI/kg (mediana de 30 UI/kg; intervalo de 8 a 63 UI/kg) en comparación con una infusión de mantenimiento media de 21,6 UI/kg (mediana de 20,6 UI/kg; intervalo de 14 a 38 UI/kg) para las cirugías menores.

El cirujano evaluó la eficacia de WILATE en procedimientos quirúrgicos al finalizar la cirugía y el investigador-hematólogo lo hizo a las 24 horas de haber completado la dosis de mantenimiento final. Se evaluó la eficacia de WILATE usando una escala de eficacia ordinal objetiva y estricta de 4 puntos (excelente, buena, moderada o nula) según la pérdida de sangre real frente a la estimada prevista, los requisitos de transfusión y el sangrado y la supuración posquirúrgicos. Se requirió una calificación de excelente o buena para calificar el desenlace como satisfactorio. Además, un comité de monitoreo de datos independiente (independent data monitoring committee, IDMC) tomó una resolución post hoc independiente de evaluaciones intra- y posquirúrgicas hechas por el cirujano/ investigador-hematólogo. En situaciones en las que la evaluación del IDMC difirió de la del cirujano/ investigador-hematólogo, la evaluación del IDMC tuvo prioridad.

La eficacia general del tratamiento con WILATE para procedimientos quirúrgicos en este estudio fue del 96,7 %. El tratamiento con WILATE fue satisfactorio en todas las cirugías menores y en el 95,2 % de las cirugías mayores (Tabla 13). También fue satisfactorio en todos los procedimientos quirúrgicos en sujetos con EvW tipo 3 y tipo 2, y en el 85,7 % de los procedimientos en sujetos con EvW tipo 1 (Tabla 14). Se informó falta de eficacia en un sujeto con EvW tipo 1 que se sometió a una laminectomía lumbar (cirugía mayor) que tuvo una pérdida de sangre ligeramente mayor (25 ml) que el máximo previsto (20 ml).

Tabla 13 Evaluación de la eficacia hemostática por gravedad de la cirugía según la resolución del IDMC (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 %
Satisfactoria	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
Insatisfactoria	0			1 (4,8)			1 (3,3)		

IC = intervalo de confianza; IDMC = comité de monitoreo de datos independiente; n = cantidad de cirugías; índice = índice general de satisfacción.

Tabla 14 Evaluación de la eficacia hemostática por tipo de EvW según la resolución del IDMC (n=30)

Grado de eficacia	EvW tipo 1			EvW tipo 2			EvW tipo 3		
	n (%)	Índice	IC del 98,75 %	n (%)	Índice	IC del 98,75 %	n (%)	Índice	IC del 98,75 %
Satisfactoria	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
Insatisfactoria	1 (14,3)			0			0		

IC = intervalo de confianza; IDMC = comité de monitoreo de datos independiente; n = cantidad de cirugías; índice = índice general de satisfacción; EvW = enfermedad de von Willebrand.

En este estudio, la pérdida de sangre real (mediana) fue menor que la pérdida de sangre máxima estimada 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 15).



8.181.003.USA

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

Se previó una transfusión intraquirúrgica en 5 sujetos, pero, en realidad, se usó solo en 2. Un sujeto recibió plaquetas intraquirúrgicamente por trombocitopenia preexistente y un sujeto que se sometió a una histerectomía abdominal recibió una infusión de concentrado de glóbulos rojos rejuvenecidos (en solución bioquímica) intraquirúrgicamente, que se había planificado antes de la cirugía.

Tres sujetos recibieron transfusiones tras la cirugía debido a anemia y valores bajos de hemoglobina observados posquirúrgicamente.

15 REFERENCIAS