

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Willfact 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

Willfact 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Willfact 2.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Willfact se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable con un contenido nominal de 500 UI, 1.000 UI o 2.000 UI de factor de von Willebrand humano por vial.

El producto contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor de von Willebrand humano cuando se reconstituye con 5 ml (500 UI), 10 ml (1.000 UI) o 20 ml (2.000 UI) de agua para preparaciones inyectables.

Antes de añadir la albúmina, la actividad específica de Willfact es ≥ 50 UI FVW:RCo/mg de proteína.

La potencia del factor de von Willebrand (UI) se determina según la actividad del cofactor de ristocetina (FVW:RCo) en comparación con el Estándar Internacional para concentrado de factor de von Willebrand.

La cantidad de factor VIII humano en Willfact es ≤ 10 UI/100 UI FVW:RCo. La potencia del factor VIII (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene sodio:

- Un vial de 5 ml (500 UI) de Willfact contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio.
- Un vial de 10 ml (1.000 UI) de Willfact contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.
- Un vial de 20 ml (2.000 UI) de Willfact contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo debe ser polvo liofilizado blanco o amarillo claro, o sólido friable.

El disolvente debe ser transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Willfact está indicado en la prevención y el tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en la enfermedad de von Willebrand cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) sola no es eficaz o está contraindicado.

Willfact no debe utilizarse en el tratamiento de la hemofilia A.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la hemostasia.

Posología

Por lo general, la administración de 1 UI de factor de von Willebrand/kg incrementa los niveles circulantes de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Deben alcanzarse niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y niveles de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

No se puede garantizar la hemostasia hasta que la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C) alcance 0,4 UI/ml (40%). Una sola inyección de factor de von Willebrand únicamente alcanzará un aumento máximo en FVIII:C después de al menos 6-12 horas. La administración única de factor de von Willebrand no puede corregir inmediatamente el nivel de FVIII:C. Si el nivel plasmático de FVIII:C basal del paciente está por debajo de este nivel crítico, en todas aquellas situaciones en las que haya que corregir rápidamente la hemostasia, tales como en el tratamiento de la hemorragia, traumatismo severo o cirugía de urgencia, será necesario administrar un producto de factor VIII con la primera inyección de factor de von Willebrand, para alcanzar el nivel plasmático de FVIII:C hemostásico.

No obstante, si no es necesario un aumento inmediato de FVIII:C, por ejemplo en una cirugía programada o si el nivel de FVIII:C basal es suficiente para garantizar la hemostasia, el médico puede optar por omitir la coadministración de FVIII en la primera inyección.

Inicio del tratamiento

La primera dosis de Willfact es de 40 a 80 UI/kg para el tratamiento de la hemorragia o del traumatismo, junto con la cantidad necesaria de un producto de factor VIII, calculada conforme a los niveles plasmáticos de FVIII:C basales del paciente, para alcanzar un nivel plasmático apropiado de FVIII:C, inmediatamente antes de la intervención o lo antes posible después del inicio del episodio de sangrado o del traumatismo severo. En caso de cirugía, deberá administrarse 1 hora antes de la intervención.

Puede requerirse una dosis inicial de 80 UI de Willfact, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad de von Willebrand Tipo 3, en los que mantener los niveles adecuados puede requerir dosis superiores a las de otros tipos de enfermedad de von Willebrand.

En las cirugías programadas, el tratamiento con Willfact debe comenzar 12-24 horas antes de la cirugía y debe repetirse 1 hora antes de la intervención. En este caso, no es necesaria la coadministración de un producto de factor VIII ya que el FVIII:C endógeno normalmente alcanza el nivel crítico de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo, esto se deberá confirmar en cada paciente.

Inyecciones posteriores

En caso necesario, se deberá continuar el tratamiento con una dosis apropiada de Willfact, con 40 - 80 UI/kg al día en 1 o 2 inyecciones diarias durante uno o varios días. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, el tipo y la severidad de la hemorragia y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Profilaxis a largo plazo

Willfact puede administrarse como profilaxis a largo plazo en una dosis que se determina individualmente para cada paciente. Las dosis entre 40 y 60 UI/kg de Willfact, administradas dos o tres veces a la semana, reducen el número de episodios hemorrágicos.

Población pediátrica

No se dispone de datos suficientes procedentes de ensayos clínicos para recomendar el uso de Willfact en niños menores de 6 años. El uso de Willfact en niños menores de 12 años solo está documentado en casos individuales; el uso de Willfact en pacientes no tratados previamente con factor de von Willebrand no está documentado en los estudios clínicos.

Forma de administración

El producto debe administrarse por vía intravenosa con un caudal máximo de 4 ml/minuto.

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes que presentan hemorragias activas, se recomienda coadministrar un producto de FVIII con el producto de factor de von Willebrand con un contenido bajo de FVIII como tratamiento de primera línea.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier proteína derivada del plasma que se administra por vía intravenosa, es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente y vigilados atentamente por si presentan cualquier síntoma durante el periodo de inyección. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad tales como habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se producen estos síntomas, deberá suspenderse la administración inmediatamente. En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para el tratamiento de shock.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre o del plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la eliminación/inactivación de los virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como la hepatitis A y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una eritropoyesis aumentada (por ej.: anemia hemolítica).

Deberá considerarse la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban periódicamente factor de von Willebrand derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Willfact a un paciente con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote de medicamento.

Tromboembolia

Existe el riesgo de aparición de eventos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, clínicos o de laboratorio. Por lo tanto, los pacientes de riesgo deben ser monitorizados para detectar la aparición de signos tempranos de trombosis. De acuerdo con las actuales recomendaciones, debe instaurarse una profilaxis para prevenir tromboembolias venosas.

Cuando se usan preparados de factor de von Willebrand que contienen factor VIII, el médico responsable del tratamiento deberá tener en cuenta que el tratamiento continuado puede producir un incremento excesivo del FVIII:C. En los pacientes que reciban productos de factor de von Willebrand que contienen factor VIII, se deberán controlar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar que se produzca un exceso sostenido de los niveles plasmáticos de FVIII:C, lo que podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Inmunogenicidad

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes con el Tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor de von Willebrand. Cuando no se alcancen los niveles plasmáticos esperados de actividad de FVW:RCo, o si no se controla el sangrado con la dosis adecuada, deberá realizarse un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor de von Willebrand. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor de von Willebrand podrá ser ineficaz y por lo tanto deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sodio. En caso de administrarse más de 3300 UI (más de 1 mmol de sodio), deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones de productos de factor de von Willebrand humano con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios realizados en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la fertilidad, reproducción, embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo peri y postnatal.

No se ha estudiado la seguridad de Willfact durante el embarazo y la lactancia en estudios clínicos controlados.

No debe utilizarse Willfact en mujeres con deficiencia del factor de von Willebrand durante el embarazo o la lactancia a menos que esté claramente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Willfact sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y dolor en el lugar de perfusión, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, parestesia, vómitos y sibilancia) se han observado con muy poca frecuencia, y en algunos casos pueden progresar hacia una anafilaxia grave (incluyendo un shock). En raras ocasiones, se ha observado pirexia.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand, especialmente los pacientes con el Tipo 3, pueden muy rara vez desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor de von Willebrand. Los pacientes tratados con factor de von Willebrand deberán ser estrechamente monitorizados por si desarrollan inhibidores, mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio pertinentes. Si aparecen dichos inhibidores, esto se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos desencadenan y suelen aparecer estrechamente asociados a reacciones anafilácticas. En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Por lo tanto, los pacientes que presenten una reacción anafiláctica deberán ser evaluados por si hubieran desarrollado un inhibidor.

Después de corregir la deficiencia del factor Willebrand, debido al riesgo de sufrir un episodio trombótico en ciertas situaciones de riesgo, deberán realizarse controles para detectar signos tempranos de trombosis o de coagulación intravascular diseminada, y prevenir las complicaciones trombóticas de conformidad con las recomendaciones vigentes.

En pacientes que reciben productos de factor de von Willebrand que contienen FVIII, un exceso sostenido de los niveles plasmáticos de FVIII:C puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Para más información sobre la seguridad en relación con los agentes transmisibles, ver la sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de la ocurrencia de las reacciones adversas se ha calculado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas. En algunos casos pueden progresar hacia una anafilaxia grave (incluyendo un shock).	Poco frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Inquietud	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, parestesia, letargia	Poco frecuente
<i>Trastornos cardiacos</i>	Taquicardia	Poco frecuente
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, rubefacción	Poco frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Sibilancia	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas, vómitos	Poco frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Angioedema, urticaria generalizada, habones	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Sensación de ardor y dolor en el lugar de perfusión, escalofrío, opresión en el pecho Pirexia	Poco frecuente Rara

<i>Exploraciones complementarias</i>	Anticuerpos neutralizantes (inhibidor) al factor de von Willebrand	Muy raras
--------------------------------------	--	-----------

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>".

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis con Willfact.

Pueden ocurrir eventos trombóticos en el caso de una sobredosificación importante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: factor de von Willebrand, código ATC: B02BD10

Willfact se comporta de la misma manera que el factor de von Willebrand endógeno.

La administración del factor de von Willebrand permite corregir los trastornos de la hemostasia que presentan los pacientes con deficiencia del factor de von Willebrand a 2 niveles:

- El factor de von Willebrand restaura la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular en el lugar del daño vascular (ya que se une al subendotelio vascular y a la membrana plaquetaria), proporcionando la hemostasia primaria, tal como lo demuestra la disminución del tiempo de hemorragia. Se sabe que este efecto depende en gran medida del nivel de multimerización del principio activo.
- El factor de von Willebrand produce una corrección tardía de la deficiencia del factor VIII asociada. Cuando se administra por vía intravenosa, el factor de von Willebrand se une al factor FVIII endógeno (producido normalmente por el paciente), y al estabilizar este factor, evita su degradación rápida. Por esto, la administración de factor de von Willebrand puro (producto de FVW con nivel bajo de FVIII) restaura el nivel de FVIII:C a valores normales como efecto secundario después de la primera perfusión. La administración de un preparado de factor de von Willebrand que contiene FVIII:C restaura el nivel de FVIII:C a los valores normales inmediatamente después de la primera perfusión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un estudio de farmacocinética con Willfact en 8 pacientes con enfermedad de von Willebrand de Tipo 3. Demostró que para FVW:RCo:

- El $AUC_{0-\infty}$ medio es de 3.444 UI.h/dl después de una sola dosis de 100 UI/kg de Willfact,
- La concentración máxima en plasma se alcanza entre 30 minutos y 1 hora después de la inyección,
- La recuperación media es de 2,1 [UI/dl]/[UI/kg] del preparado inyectado,
- La semivida está entre 8 y 14 horas, con un valor medio de 12 horas,
- El aclaramiento medio es de 3,0 ml/h/kg.

La normalización del nivel de FVIII es progresiva, varía y normalmente requiere entre 6 y 12 horas. Este efecto se mantiene durante 2 a 3 días.

El incremento en el nivel de FVIII es progresivo y vuelve a los valores normales después de 6 a 12 horas. El nivel de FVIII aumenta en una media del 6% (UI/dl) por hora. Por tanto, incluso en el caso de pacientes con un nivel inicial de FVIII:C por debajo del 5% (UI/dl), el nivel de FVIII:C aumenta hasta el 40% (UI/dl) aproximadamente 6 horas después de la inyección y este nivel se mantiene durante más de 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos obtenidos de varios estudios preclínicos que utilizan modelos animales, indican que no hay indicios de que se produzcan otros efectos tóxicos con Willfact aparte de los relacionados con la inmunogenicidad de las proteínas humanas en animales de laboratorio. Las pruebas de toxicidad con dosis repetidas no se pueden realizar debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína heteróloga en modelos animales.

Los datos preclínicos de seguridad no indican que Willfact tenga potencial mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: albúmina humana, hidrocloreto de arginina, glicina, citrato de sodio y cloruro de calcio dihidrato.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Willfact no debe mezclarse en el mismo vial con otros medicamentos, excepto con el factor de coagulación FVIII derivado de plasma producido por LFB-BIOMEDICAMENTS, con el que se ha realizado un estudio de compatibilidad. Sin embargo, este factor de coagulación FVIII no está comercializado en todos los países europeos.

Únicamente deben utilizarse equipos de inyección de polipropileno autorizados, ya que puede producirse un fallo en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor de von Willebrand humano en la superficie interna de algunos equipos de inyección.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones antes del uso serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

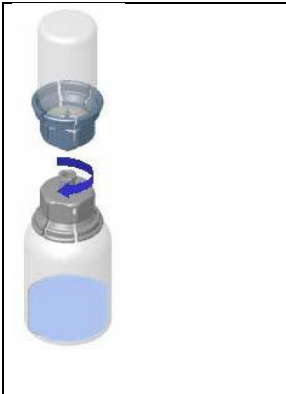
1 envase contiene: polvo en un vial (cristal de tipo I) con un tapón de bromobutilo y disolvente en un vial inyectable (cristal de tipo I) con un tapón de clorobutilo (5 y 20 ml) / bromobutilo (10 ml) y con un sistema de transferencia.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución:

Deben seguirse las directrices actualmente vigentes para procedimientos asépticos. El sistema de transferencia se utilizará únicamente para reconstituir el medicamento, como se describe a continuación. No está concebido para administrar el medicamento al paciente.

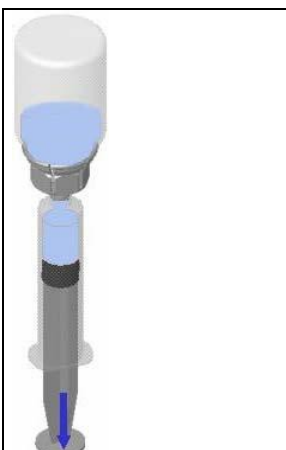
	<ul style="list-style-type: none">• Dejar que los dos viales (polvo y disolvente) alcancen una temperatura no superior a 25°C.• Retirar la cápsula protectora del vial de disolvente (agua para preparaciones inyectables) y del vial de polvo.• Desinfectar la superficie de cada uno de los tapones.• Retirar la cápsula del dispositivo Mix2Vial. Sin retirar el dispositivo de su embalaje, acoplar el extremo azul del Mix2Vial al tapón del vial de disolvente.• Retirar y desechar el embalaje. Tenga cuidado de no tocar la parte ahora expuesta del dispositivo.• Voltar el vial de disolvente con el dispositivo acoplado y conectarlo al vial de polvo con la parte transparente del dispositivo. El disolvente se transferirá automáticamente al vial de polvo. Sujetar el conjunto y agitar suavemente para disolver completamente el producto.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">• A continuación, sujetar la parte de producto reconstituido con una mano y la parte de disolvente con la otra y desenroscar el dispositivo Mix2Vial para separar los viales.
---	---

El polvo por lo general se disuelve instantáneamente y deberá disolverse en menos de 10 minutos.

La solución debe ser transparente o poco opalescente, incolora o amarillo claro.

Administración:

	<ul style="list-style-type: none">• Sujetar el vial de producto reconstituido en posición vertical mientras enrosca la jeringa estéril en el dispositivo Mix2Vial. A continuación, introducir lentamente el producto en la jeringa.• Una vez que el producto ha sido transferido a la jeringa, sujetar firmemente la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo), desenroscar el dispositivo Mix2Vial y reemplazarlo por una aguja mariposa o intravenosa.• Eliminar el aire de la jeringa e insertarla en la vena después de desinfectar la superficie.• Inyectar lentamente por vía intravenosa en una sola dosis inmediatamente después de la reconstitución, a un caudal máximo de 4 ml/minuto.
--	--

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LFB-BIOMEDICAMENTS

3, avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Willfact 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable: 79747
Willfact 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable: 73760
Willfact 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable: 79746

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Willfact 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable: Febrero 2016
Willfact 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable: Mayo 2011
Willfact 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable: Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2019