CM Comité de Medicamentos

El complejo factor VIII/factor Von Willebrand está compuesto por dos moléculas (FVIII Y FVW), derivadas del plasma humano, que actúan como los correspondientes factores plasmáticos endógenos.

USO CLÍNICO

- Tratamiento de hemorragias, así como tratamiento y profilaxis de sangrado quirúrgico en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado en adultos y niños ≥6 años (**A**).
- Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A en adultos y niños ≥6 años (déficit congénito de FVIII) (**A**).
- Puede ser útil en el manejo de la deficiencia adquirida de factor VIII (pacientes con inhibidores <10 Bethesda UI/ml (**E**: *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La posología en Pediatría se basa en el peso corporal y, por lo tanto, sigue generalmente las mismas directrices que se usan para los adultos.

La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0,5.

Enfermedad de Von Willebrand

Deben alcanzarse niveles superiores a 0,6 UI de factor Von Willebrand/ml (60%) y niveles superiores a 0,4 UI de factor VIII/ml (40%).

- **Tratamiento:** dosis de carga de 40-80 UI/kg y dosis de mantenimiento de 40-60 UI/kg cada 8-12 horas durante un máximo de 7 días. En ciertos casos puede requerirse una dosis inicial de 80 UI de factor de Von Willebrand, especialmente en aquellos pacientes con una enfermedad de Von Willebrand tipo 3.
- **Prevención de hemorragias en casos de cirugía o lesiones graves:** dar una dosis de 75 UI/kg 1 hora antes de la cirugía. Una dosis de 25-75 UI/kg debe repetirse a intervalos de 8-12 horas. Después de un tratamiento de 24-48 horas, y a fin de evitar un incremento indeseable del FVIII:C, deberá considerarse una reducción de las dosis o un aumento de los intervalos entre administraciones, o el uso de productos de factor Von Willebrand que contengan bajos niveles de factor VIII.

Hemofilia A

Los niños <6 años pueden requerir administraciones más frecuentes.

- Hemorragias: dosis de carga de 15-50 UI/kg y dosis de mantenimiento de 10-25 UI/kg cada 8-24 h hasta un máximo de 14 días en función de la gravedad de la hemorragia.
- Profilaxis a largo plazo: para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20-40 UI de factor VIII/kg a intervalos de 2-3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas. En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII.

No requiere ajuste en caso de insuficiencia renal o hepática.

Preparación

- **Fanhdi®**
  - Fanhdi® 250 UI FVIII / 300 UI FVW se reconstituye con 10 ml de agua para inyectables y contiene aproximadamente 25 UI de factor VIII de coagulación humano y 30 UI de factor Von Willebrand humano por ml.
  - Fanhdi® 500 UI FVIII / 600 UI FVW se reconstituye con 10 ml de agua para inyectables y contiene aproximadamente 50 UI de factor VIII de coagulación humano y 60 UI de factor Von Willebrand humano por ml.
  - Fanhdi® 1000 UI FVIII / 1200 UI FVW tiene dos presentaciones que se reconstituyen con 10 o con 15 ml de agua para inyectables. Ambas presentaciones contienen aproximadamente 100 UI de factor VIII de coagulación humano y 120 UI de factor Von Willebrand humano por ml.

La solución es clara o ligeramente opalescente.

- **Wilate®:**
  - Wilate® 1000 UI FVIII / 1000 UI FVW se reconstituye con 10 ml de agua para inyectables y contiene aproximadamente 100 UI de factor VIII de coagulación humano y 100 UI de factor Von Willebrand humano por ml.
- **Haemate® P:**
  - Cuando se reconstituyen Haemate® P 600/250, 1200/500 y 2400/1000 UI con los respectivos disolventes, 5, 10 y 15 ml de agua para preparaciones inyectables, contienen aproximadamente:
    - Haemate® P 600/250 UI: 120 UI de factor de Von Willebrand y 50 UI de factor VIII de coagulación humano por ml.
    - Haemate® P 1200/500 UI: 120 UI de factor de Von Willebrand y 50 UI de factor VIII de coagulación humano por ml.
    - Haemate® P 2400/1000 UI: 160 UI de factor de Von Willebrand y 66,6 UI de factor VIII de coagulación humano por ml.

Administración:

- Administrar por vía intravenosa lenta, a una velocidad cómoda para el paciente, en aproximadamente 5-10 minutos.
- La velocidad de inyección o perfusión no debe ser superior a 4 ml/min.

- Monitorizar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca durante la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a los excipientes del preparado.

PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Tal como sucede con cualquier otro producto proteico que se administra por vía intravenosa, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

Seguridad viral

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente.

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban regularmente o repetidamente medicamentos derivados de plasma humano.

Inhibidores

Los pacientes con la enfermedad de Von Willebrand, y especialmente los pacientes con el tipo 3 de esta enfermedad y hemofilia, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor Von Willebrand. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a factor VIII antihemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición.

Eventos trombóticos

Debe instaurarse una profilaxis para prevenir tromboembolismos venosos en pacientes con la enfermedad de Von Willebrand.

EFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Las frecuencias de estos efectos secundarios no están establecidas.

- Raramente: hipersensibilidad o reacciones.
- Reacciones en el punto de inyección.
- Cardiovasculares: efectos trombóticos, síntomas de hipervolemia.
- Sistema nervioso central: fiebre, cefalea, somnolencia.
- Dermatológicos: urticaria, *rash*.
- Gastrointestinales: náuseas y vómitos.
- Oculares: visión borrosa.
- Respiratorios: disnea, faringitis, embolia pulmonar.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- **Fanhdi®:** histidina, albúmina (humana), arginina, agua para inyectables (disolvente).
- **Wilate®**
  - Polvo: cloruro de sodio, glicina, sacarosa, citrato de sodio y cloruro de calcio.
  - Disolvente: agua para preparaciones inyectables con un 0,1% de polisorbato 80.
- **Haemate® P:** albúmina humana, glicina, cloruro sódico, citrato sódico y ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Haemate® P contiene hasta 70 mg de sodio por 1000 UI de factor VIII. Disolvente que se suministra: 5, 10 y 15 ml de agua para preparaciones inyectables.

Estabilidad:

- **Fanhdi®**. Tras la reconstitución, el producto es estable química y físicamente durante 12 horas a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no serán más de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
- **Wilate®**. El producto tiene un periodo de validez de 3 años. Se ha demostrado que la solución reconstituida tiene una estabilidad de 12 horas a temperatura ambiente (máximo: +25 °C). No obstante, para evitar la contaminación microbiológica, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- **Haemate® P**. Después de la reconstitución, la estabilidad fisicoquímica ha sido demostrada para un tiempo de 48 horas a temperatura ambiente (máximo 25 °C). Una vez transferido a la jeringa, debe utilizarse inmediatamente.

Conservación:

- **Fanhdi®**. No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.
- **Wilate®**. Conservar el polvo y el vial del disolvente en nevera (2-8 °C). Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. No congelar.

  El producto puede conservarse a temperatura ambiente (máximo: 25 °C) durante 2 meses. En este caso, el periodo de validez finaliza 2 meses después de que el producto haya sido sacado de la nevera por primera vez. El paciente debe anotar el nuevo periodo de validez en el embalaje exterior. La solución reconstituida debe utilizarse solo en una ocasión y se eliminará la solución que sobra.

- **Haemate® P**. Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones"

correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): American Pharmacists Association-Lexi Comp; 2010.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).