

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

WILFACTIN 100 UI/ML

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WILFACTIN 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteur Willebrand humain* 100 UI**
pour 1 ml de solution reconstituée

* Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Un flacon contient nominalement 500 UI, 1000 UI ou 2000 UI de facteur Willebrand humain pour 5 ml, 10 ml ou 20 ml de solution, après reconstitution.

** L'activité (UI) du facteur Willebrand est déterminée par la méthode de dosage du cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (VWF:RCo) par rapport à l'étalon international de facteur Willebrand concentré (OMS).

Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique de WILFACTIN est égale ou supérieure à 50 UI VWF:RCo/mg de protéines.

Le taux résiduel de facteur VIII de coagulation humain contenu dans WILFACTIN est habituellement inférieur ou égal à 10 UI/100 UI VWF:RCo. L'activité en facteur VIII a été déterminée selon la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche ou jaune pâle, sous forme d'une poudre hygroscopique ou d'un solide friable.

Le solvant est clair et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

WILFACTIN est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.

WILFACTIN ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif de la maladie de Willebrand doit être pris en charge ou surveillé par un spécialiste de l'hémostase.

Posologie

Généralement, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/ml (2 %).

Des taux de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%) doivent être atteints.

L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %). L'injection de facteur Willebrand seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. Elle ne peut pas corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Par conséquent, si le taux initial en FVIII:C du patient se situe au-dessous du seuil critique, dans toutes les situations où une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, telles que le traitement d'une hémorragie, un traumatisme sévère ou une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au facteur Willebrand, afin de parvenir à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase.

Cependant, si une élévation immédiate du taux de FVIII:C n'est pas nécessaire, notamment en cas d'intervention chirurgicale programmée, ou si le taux de base de FVIII:C est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas recourir à la co-administration de FVIII lors de la première injection de facteur Willebrand.

Première injection

Injection d'une dose de 40 à 80 UI/kg de WILFACTIN pour le traitement des hémorragies ou d'un traumatisme associée à la quantité nécessaire de facteur VIII, calculé selon le taux plasmatique de base de FVIII:C afin d'atteindre un taux approprié de FVIII:C, immédiatement avant l'intervention ou le plus tôt possible après la survenue de l'épisode hémorragique ou du traumatisme sévère. En cas de chirurgie, la première injection doit être administrée 1 h avant l'intervention.

Une dose initiale de 80 UI/kg de WILFACTIN peut être indiquée, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie de Willebrand, pour lesquels des doses supérieures peuvent être nécessaires, afin de maintenir des taux suffisants.

En cas d'intervention programmée, un délai de 12 à 24 heures est recommandé entre la première injection de WILFACTIN et l'acte chirurgical qui sera précédé d'une seconde injection pré-opératoire de WILFACTIN 1 heure avant l'intervention. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de co-administrer du facteur VIII, dans la mesure où le FVIII:C a atteint un taux de 0,4 UI/ml (40%) avant l'intervention. Toutefois, ce taux doit être vérifié chez chaque patient.

Injections suivantes

Le traitement doit être poursuivi, si nécessaire, par WILFACTIN seul, à la dose de 40 à 80 UI/kg par jour, en une ou deux injections, pendant un à plusieurs jours. La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées au type de chirurgie, à l'état clinique et biologique du patient (VWF:RCo et FVIII:C) et au type et à la gravité de l'accident hémorragique.

Le traitement à domicile peut être initié sur décision du praticien notamment en cas de saignements mineurs à modérés.

Prophylaxie

WILFACTIN peut être administré en prophylaxie à long terme à une posologie adaptée à chaque individu. Des posologies allant de 40 à 60 UI/kg de WILFACTIN, administrées 2 ou 3 fois par semaine, permettent de diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques.

L'utilisation de WILFACTIN chez les enfants de moins de 6 ans et chez les patients naïfs au facteur Willebrand n'est pas documentée dans les études cliniques.

Mode et voie d'administration

WILFACTIN est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités [décrites dans le paragraphe 6.6. "Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination"](#).

WILFACTIN doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/minute.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'épisodes hémorragiques chez des patients, il est recommandé de co-administrer du FVIII avec un facteur Willebrand à faible taux en FVIII en phase initiale du traitement.

Hypersensibilité

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, ce médicament peut entraîner la survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter l'apparition des symptômes. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, dyspnée, hypotension artérielle et réaction anaphylactique.

En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique habituel de l'état de choc devra être instauré.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation / élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez la femme enceinte (infection du fœtus) et chez les personnes atteintes de déficit immunitaire ou avec une augmentation d'érythrocytose (ex : anémies hémolytiques).

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du facteur Willebrand dérivé du plasma humain est recommandée.

Accidents thrombo-emboliques

Il y a un risque de complications thrombo-emboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus. Dans ce cas, ces patients à risque doivent être surveillés par la recherche des signes précoces de thrombose. Une prévention des complications thrombo-emboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en vigueur.

Lorsqu'une préparation de facteur Willebrand contenant du FVIII est prescrit, le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement peut entraîner une augmentation excessive du FVIII:C. Chez les patients recevant du facteur Willebrand contenant du facteur VIII, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques.

Immunogénicité

Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand. Si le taux plasmatique attendu de VWF:RCo n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée à une dose appropriée, des analyses biologiques appropriées doivent être pratiquées afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur Willebrand. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteur, le traitement par facteur Willebrand peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge par des médecins spécialisés dans les troubles de l'hémostase.

Considérations relatives aux excipients (teneur en sodium)

Ce médicament contient du sodium.

Un flacon de 5 ml (500 UI) de WILFACTIN contient 0,15 mmol (3,4 mg) de sodium.

Un flacon de 10 ml (1000 UI) de WILFACTIN contient 0,3 mmol (6,9 mg) de sodium.

Un flacon de 20 ml (2000 UI) de WILFACTIN contient 0,6 mmol (13,8 mg) de sodium.

Au-delà de 3300 UI injectées (quantité de sodium supérieure à 1 mmol), à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse avec WILFACTIN n'est connue à ce jour.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérimentation animale est insuffisante pour évaluer la sécurité vis-à-vis de la fertilité, la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement embryonnaire/fœtal et du développement péri- et postnatal.

L'innocuité de WILFACTIN au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Par conséquent, WILFACTIN ne peut être administré qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (œdème de Quincke, brûlures ou picotements au point d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, prurit, hypotension artérielle, somnolence, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, dyspnée), n'ont pas été fréquemment observées avec des préparations de facteur Willebrand et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire état de choc).

De rares cas d'hyperthermie ont été observés.

L'apparition d'un anticorps neutralisant (inhibiteur) du facteur Willebrand, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie, est très rare. Si de tels inhibiteurs se développent, leur présence se manifeste par une réponse clinique insuffisante. La présence d'anticorps anti-facteur Willebrand peut être étroitement corrélée à des réactions anaphylactiques. Par conséquent, la recherche d'inhibiteurs doit être effectuée chez tout patient présentant une réaction anaphylactique. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Lors d'études cliniques avec WILFACTIN, conduites chez 62 patients dont 23 de type 3, aucun inhibiteur n'a été détecté après administration.

Il y a un risque de complications thrombo-emboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus.

Pour des informations sur la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Aucun surdosage avec WILFACTIN n'a été rapporté.

Des événements thrombo-emboliques peuvent apparaître en cas de surdosage important.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihémorragiques: facteur Willebrand

Code ATC: B02BD10

WILFACTIN agit comme le facteur Willebrand endogène.

L'apport de facteur Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'un déficit en facteur Willebrand (maladie de Willebrand). Son effet est double :

- il rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (le facteur Willebrand ayant la propriété de se lier à la fois au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire) ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet apparaît immédiatement et est connu pour être en grande partie fonction du degré de polymérisation du principe actif.
- il a une action retardée dans les déficits associés en facteur VIII. Après administration intraveineuse, il se fixe au facteur VIII endogène (produit normalement par le patient) et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. Par conséquent, l'administration de facteur Willebrand pur (préparation de facteur Willebrand à faible taux de FVIII) normalise le taux de FVIII:C comme effet résultant de la première injection. Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures. L'administration de préparations avec du facteur Willebrand contenant du FVIII restaure le taux de FVIII:C immédiatement après la première injection.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude de pharmacocinétique avec WILFACTIN réalisée chez 8 patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3 a montré que pour VWF:RCo :

- L'AUC_{0-∞} moyenne est de 3444 UI.h/dl après une dose unique de 100 UI/kg de WILFACTIN.
- Le pic plasmatique est atteint entre 30 minutes et 1 heure après l'injection.
- La récupération moyenne est de 2,1 [UI/dl]/[UI/kg] de la préparation injectée.
- La demi-vie se situe entre 8 et 14 heures, avec une valeur moyenne de 12 heures.
- La clairance moyenne est de 3,0 ml/h/kg.

La normalisation du taux de FVIII est progressive et nécessite normalement un délai variable de 6 à 12 heures. Cet effet est prolongé durant 2 à 3 jours.

L'augmentation du taux de FVIII:C est progressive et la normalisation nécessite un délai variable de 6 à 12 heures. L'élévation du taux de FVIII:C est en moyenne de 6 % (UI/dl) par heure. Ainsi, même chez ces patients dont le taux initial de FVIII:C est inférieur à 5 % (UI/dl), un taux de FVIII:C d'environ 40 % (UI/dl) est atteint dès la 6^e heure après injection et se maintient durant 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques obtenues chez l'animal ne laissent supposer aucun risque toxique de WILFACTIN autre que celui de l'immunogénicité liée aux protéines humaines administrées à l'animal.

Les études de toxicité par administration répétée ne sont pas réalisables, en raison de l'induction d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues des modèles animaux.

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de WILFACTIN.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre :

albumine humaine,
chlorhydrate d'arginine,
glycine,
citrate de sodium et
chlorure de calcium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

WILFACTIN ne doit pas être mélangé avec d'autre médicament, à l'exception de FACTANE (facteur VIII de coagulation dérivé du plasma).

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en polypropylène peuvent être utilisés car l'adsorption du facteur Willebrand humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les délais et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 5 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

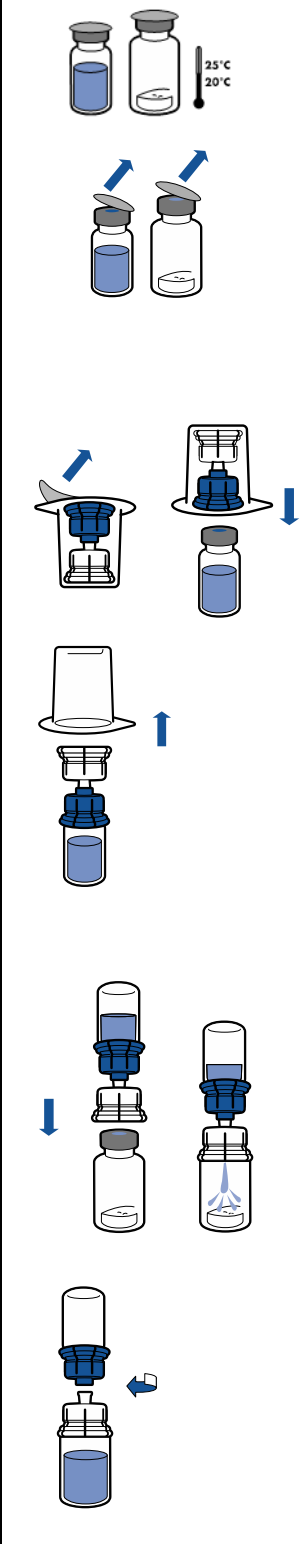
Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 20 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution :

Les règles d'asepsie en vigueur doivent être appliquées. Le système de transfert n'est utilisé que pour reconstituer le médicament, comme décrit ci-dessous. Il n'est pas destiné à l'administration du médicament au patient.

	<ul style="list-style-type: none">• Amener les deux flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25°C.• Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.• Désinfecter la surface de chaque bouchon.• Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher l'extrémité bleue du Mix2Vial sur le bouchon du flacon de solvant.• Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie maintenant exposée du dispositif.• Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre par la partie transparente du dispositif. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.• En maintenant la partie produit reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.
--	--

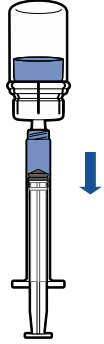
La poudre est généralement dissoute instantanément et doit être complètement dissoute en moins de 10 minutes.

Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration avant administration.

La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou faiblement jaune.

Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant des dépôts.

Administration :

	<ul style="list-style-type: none">• Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer lentement le produit dans la seringue.• Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrotânienne.• Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.• Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit maximum de 4 ml/minute
---	---

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LFB-BIOMEDICAMENTS

3, AVENUE DES TROPIQUES
ZA DE COURTABŒUF
91940 LES ULIS
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 585 101 0 6 : 5 g de poudre en flacon (verre) + 5 ml de solvant en flacon (verre) + un système de transfert - boîte de 1.

34009 564 513 8 8 : 10 g de poudre en flacon (verre) + 10 ml de solvant en flacon (verre) + un système de transfert - boîte de 1.

34009 585 102 7 4 : 20 g de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) + un système de transfert - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 septembre 2003

Date de dernier renouvellement : 19 mai 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 mars 2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréé Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document a été déclaré à la CNIL. Conformément aux dispositions des articles 38 et suivants de la loi dite "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'opposition (pour des raisons légitimes), d'accès et de rectification aux données à caractère personnel vous concernant en envoyant un e-mail à l'adresse suivante Privacy@lfb.fr ou en adressant un courrier à Group Data Privacy - LFB BIOMEDICAMENTS - 3 avenue des Tropiques - BP 40305 LES ULIS - 91958 COURTABOEUF CEDEX. Pour contacter le LFB : Information Médicale : infomed@lfb.fr ; Pharmacovigilance : pharmacovigilance@lfb.fr

LFB BIOMEDICAMENTS s'engage à respecter la charte de l'information promotionnelle et son référentiel de certification ainsi que le code de déontologie de l'entreprise disponible sur : www.groupe-lfb.com

Les Attachés Scientifiques Hospitaliers sont à votre disposition pour vous présenter ces règles de déontologie et répondre à toutes vos questions.

Concernant votre satisfaction sur la Qualité de la Visite Médicale, vous pouvez contacter : qualitevm@lfb.fr.

239242/2.0