

# WILSTART

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WILSTART, poudres et solvants pour solution injectable.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Poudre 1 :

Facteur Willebrand humain ..... 100 UI\*  
par mL de solution reconstituée

\* L'activité (UI) 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.

Après reconstitution avec 10 mL d'eau pour préparations injectables, un flacon contient 1000 UI de facteur Willebrand humain.

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

Le taux résiduel de facteur VIII humain coagulant contenu dans le facteur Willebrand est habituellement inférieur ou égal à 10 UI/100 UI VWF:RCo.

#### Poudre 2 :

Facteur VIII de coagulation humain ..... 100 UI  
par mL de solution reconstituée

Après reconstitution avec 5 mL d'eau pour préparations injectables, un flacon contient 500 UI de facteur VIII humain.

L'activité spécifique du facteur VIII de coagulation humain est supérieure à 100 UI/mg de protéines.

Le taux résiduel de l'antigène du facteur Willebrand contenu dans le facteur VIII est d'environ 20 UI/mL.

Produits à partir de plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudres et solvants pour solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

WILSTART est spécifiquement indiqué dans la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.

WILSTART 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 sans et, *a fortiori*, avec inhibiteur du facteur Willebrand, doit être pris en charge et surveillé par un spécialiste de l'hémostase.

### Posologie

Une UI/kg de facteur Willebrand et une UI/kg de facteur VIII augmentent le taux plasmatique de VWF:RCo et de FVIII:C 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 %).

Le traitement à domicile peut être initié en accord avec le praticien.

WILSTART doit être administré immédiatement avant l'intervention ou le plus tôt possible après la survenue de l'épisode hémorragique ou du traumatisme sévère.

Les doses à administrer sont en général de 40 à 80 UI/kg de facteur Willebrand et de 20 à 40 UI/kg de facteur VIII et doivent être adaptées selon l'état clinique et le suivi biologique du patient.

Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par une préparation de facteur Willebrand avec un faible taux en FVIII.

### Mode d'administration

WILSTART se présente sous forme de deux poudres dans deux flacons contenant respectivement du facteur Willebrand et du facteur VIII, à reconstituer chacune extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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

## 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 déceler l'apparition des symptômes. Les patients doivent être informés des signes précoces 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 de l'état de choc devra être instauré.

En raison du risque potentiel de complications thrombo-emboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cliniques ou biologiques connus, une surveillance biologique doit être instaurée avec la recherche des marqueurs précoces de thrombose. Une prévention des complications thrombo-emboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en usage.

Le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement avec un facteur Willebrand contenant du facteur VIII peut entraîner une augmentation excessive du FVIII circulant. Chez ces patients recevant ce type de traitement, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques.

Pour cette raison l'utilisation de WILSTART est limitée à la phase initiale du traitement. Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par une préparation de facteur Willebrand avec un faible taux en FVIII.

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 par utilisation d'une dose appropriée, des analyses biologiques 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.

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 le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation est recommandée.

A chaque administration de WILSTART, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur le flacon doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Ce médicament contient du sodium.

Un flacon (1000 UI) du composant 1 de WILSTART contient 0,3 mmol (6,9 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 WILSTART n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

L'innocuité de WILSTART au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus et du développement péri- et postnatal.

Par conséquent, WILSTART ne peut être prescrit 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

Bien que la tolérance à WILSTART soit bonne, des réactions allergiques ou anaphylactiques peuvent éventuellement survenir.

Des réactions telles que 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 ou dyspnée, n'ont pas été fréquemment observées 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 inhibiteur du facteur Willebrand, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie, est très rare. Les patients traités avec du facteur Willebrand doivent cependant être soigneusement surveillés sur le plan clinique et biologique, en ce qui concerne le développement de ces inhibiteurs.

Si de tels inhibiteurs se développent, leur présence se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Ces anticorps peuvent apparaître simultanément à des réactions anaphylactiques. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un spécialiste de l'hémostase.

Par conséquent, la recherche d'inhibiteurs doit être effectuée chez les patients présentant une réaction anaphylactique.

Après correction du déficit en facteur Willebrand, en raison du risque potentiel de complication thrombo-embolique lors de situations à risque, une surveillance des premiers signes d'apparition de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée et une prévention des complications thrombo-emboliques devront être instaurées selon les recommandations en vigueur.

Chez les patients recevant un facteur Willebrand contenant du FVIII, des taux plasmatiques de FVIII:C maintenus trop élevés de façon prolongée peuvent potentialiser le risque de complications thrombotiques. Cependant, l'utilisation de WILSTART est limitée à la phase initiale du traitement.

Pour la sécurité relative aux 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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

#### 4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage avec WILSTART n'a été rapporté.

Cependant, le risque de thrombose ne peut être exclu en cas de surdosage important, en particulier avec les facteurs Willebrand contenant du FVIII et dont le rapport FVIII:C/VWF:RCo est élevé.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIHEMORRAGIQUES,  
Facteur Willebrand et Facteur VIII de coagulation en association, code ATC : B02BD06.**

Le facteur VIII et le facteur Willebrand sont des composants normaux du plasma humain et ils agissent comme le facteur VIII et le facteur Willebrand endogènes. Ces deux protéines possèdent des propriétés biochimiques, immunologiques et physiologiques distinctes et sont sous un contrôle génétique différent.

Dans le plasma, le facteur VIII est associé de façon non covalente au facteur Willebrand sous forme du complexe circulant facteur VIII / facteur Willebrand.

Une fois activé, le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IXa afin d'activer le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot.

Le facteur Willebrand a une double action :

- Ayant la propriété de se lier au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire, il permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet est en grande partie fonction du degré de multimérisation.
- Il se fixe au facteur VIII endogène et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. L'apport du facteur Willebrand, chez le patient atteint de la maladie de Willebrand, permet de normaliser le taux de facteur VIII endogène dans un délai de 6 heures après l'injection. Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures.

L'apport de WILSTART permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'une maladie de Willebrand. Il permet de corriger simultanément et immédiatement l'hémostase primaire et l'hypocoagulabilité liée au faible taux circulant de facteur VIII.

Lors de la deuxième injection et des suivantes, l'apport complémentaire de facteur VIII exogène n'est plus nécessaire du fait de la stabilisation de facteur VIII endogène. Il convient alors d'utiliser du facteur Willebrand seul.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude de pharmacocinétique avec WILFACTIN (facteur Willebrand humain) réalisée chez 8 patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3 a montré que :

- le pic plasmatique du VWF:RCo est observé entre 30 minutes et 1 heure après l'injection,
- sa récupération moyenne est de 2,1 UI/dL/UI/kg injectée,
- sa demi-vie se situe entre 8 et 14 heures, avec une moyenne de 12 heures.

Une étude effectuée avec FACTANE (facteur VIII de coagulation humain) chez 12 patients atteints d'hémophilie A montre que :

- la récupération du FVIII:C est de  $2,6 \pm 0,7$  UI/dL/UI/kg,
- la demi-vie est en moyenne de  $12,1 \pm 4,7$  heures.

Il n'a pas été effectué d'étude de pharmacocinétique, avec FACTANE, chez les patients atteints de maladie de Willebrand.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

WILSTART n'induit pas de phénomène toxique par administration unique chez la souris, lors de l'injection intraveineuse d'une dose de 1250 UI/kg de facteur Willebrand et de 625 UI/kg de facteur VIII.

Les données non cliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de WILSTART.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### **Composant 1 : Facteur Willebrand humain**

- poudre : albumine humaine, chlorhydrate d'arginine, glycine, citrate de sodium et chlorure de calcium,
- solvant : eau pour préparations injectables.

#### **Composant 2 : Facteur VIII de coagulation humain**

- poudre : saccharose, mannitol, glycine, chlorhydrate de lysine et chlorure de calcium,
- solvant : eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

WILSTART ne doit pas être mélangé avec d'autre produit et(ou) médicament.

Seuls les dispositifs d'injection/perfusion homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des protéines dérivées du plasma 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.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité des deux solutions après mélange a été démontrée pendant 3 heures à 25°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Pendant la durée de conservation, ce médicament peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 6 mois maximum sans être remis au réfrigérateur pendant cette période. S'il n'est pas utilisé au bout de ces 6 mois, il doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

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

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudres en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + solvants en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec deux systèmes de transfert - boîte de 1.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

### Reconstitution des solutions :

Chaque boîte de WILSTART contient :

- le composant 1 constitué de la poudre 1000 UI de facteur Willebrand et de son solvant : 10 mL d'eau pour préparations injectables (**flacons n° 1**),
- le composant 2 constitué de la poudre 500 UI de facteur VIII et de son solvant : 5 mL d'eau pour préparations injectables (**flacons n° 2**).

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

### Composant 1 contenant le facteur Willebrand :

- Respecter les règles d'asepsie habituelles.
- Amener les deux flacons n° 1 (poudre et solvant) à température ambiante.
- 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 désormais 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 mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes.

### Composant 2 contenant le facteur VIII :

Procéder de la même façon en utilisant les deux flacons n° 2.

Les solutions obtenues sont incolores ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

### Administration :

L'administration de WILSTART s'effectue après mélange des deux solutions (n° 1 et n° 2) dans une seringue d'au moins 15 mL en procédant comme suit :

- Tenir le flacon de produit reconstitué n°1 verticalement (bouchon vers le bas), en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), la dévisser et la revisser sur le dispositif Mix2Vial du flacon de produit reconstitué n°2.
- Tenir le flacon de produit reconstitué n°2 verticalement (bouchon vers le bas), et 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 du flacon de produit reconstitué n°2 et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicroânienne.
- **Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.**
- **Injecter lentement la solution reconstituée par voie intraveineuse, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.**

Tout médicament 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 COURTABOEUF

91940 LES ULIS

Tél : +33 (0)1 69 82 70 04

E-mail : [infomed@lfb.fr](mailto:infomed@lfb.fr)

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 564 516 7 8 : poudres en flacon (verre) + solvants en flacon (verre) avec deux systèmes de transfert  
- boîte de 1.

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

Date de première autorisation: 24 novembre 2003

Date de dernier renouvellement: 24 août 2009

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 mars 2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

## 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.

*Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par LFB Biomédicaments ayant pour finalité la gestion des relations entre vous et LFB Biomédicaments ainsi que la gestion et le suivi de l'activité d'information promotionnelle. Vous disposez de droits d'accès, rectification, opposition, effacement de vos données, à la limitation du traitement et de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Toutefois, lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de LFB Biomédicaments, le traitement de vos données relève d'une obligation légale à la charge de LFB Biomédicaments, conformément à la Charte et au Référentiel de certification de l'activité d'information promotionnelle. Vous ne pouvez pas alors demander l'effacement ou vous opposer au traitement de vos données. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter le site [lesmedicamentslfb.lfb-agera.com](http://lesmedicamentslfb.lfb-agera.com). Pour exercer vos droits, vous pouvez écrire à [privacy@lfb.fr](mailto:privacy@lfb.fr) ou LFB Biomédicaments – Direction des Affaires Juridiques et Conformité – DPO - 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtabœuf Cedex.*

*Pour contacter le LFB : Information Médicale : [infomed@lfb.fr](mailto:infomed@lfb.fr) ; Pharmacovigilance : [pharmacovigilance@lfb.fr](mailto: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](http://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](mailto:qualitevm@lfb.fr).*