

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WILFACTIN 100 U.I./ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore von Willebrand umano* 100 U.I.**
per 1 ml di soluzione ricostituita

* prodotto dal plasma di donatori umani
Un flaconcino contiene un valore nominale di 500 U.I., 1000 U.I. o 2000 U.I. di fattore von Willebrand umano per 5 ml, 10 ml o 20 ml di soluzione ricostituita.

**La potenza del fattore von Willebrand (U.I.) è misurata in base all'attività del cofattore ristocetina (VWF:RCo) con riferimento allo standard internazionale per i concentrati di fattore von Willebrand (WHO).

Prima dell'aggiunta di albumina, l'attività specifica di WILFACTIN è maggiore o uguale a 50 U.I. di VWF:RCo/mg di proteina.

Il residuo di fattore VIII della coagulazione umano presente in WILFACTIN è di norma minore o uguale a 10 U.I./100 U.I. di VWF:RCo. La potenza del fattore VIII è stata determinata usando il saggio cromogenico della Farmacopea Europea.

Per l'elenco completo degli eccipienti si veda il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
La polvere è di colore bianco o giallo pallido, polvere igroscopica o solido friabile.
Il solvente è chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

WILFACTIN è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico nella malattia di von Willebrand (VWD) quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

WILFACTIN non deve essere usato nel trattamento dell'emofilia A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per il trattamento della malattia di von Willebrand è necessaria la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disordini dell'emostasi.

Posologia

Generalmente, la somministrazione di una U.I./kg di

fattore von Willebrand aumenta di 0,02 U.I./ml (2%) il livello di VWF:RCo circolante.

Si devono raggiungere livelli di VWF:RCo > 0,6 U.I./ml (60%) e livelli di FVIII:C > 0,4 U.I./ml (40%).

L'emostasi non può essere garantita fintanto che l'attività coagulante del fattore VIII (FVIII:C) non abbia raggiunto 0,4 U.I./ml (40%). Occorrono almeno 6-12 ore affinché FVIII:C raggiunga il valore massimo dopo l'iniezione del solo fattore von Willebrand. Il livello di FVIII:C non può essere corretto immediatamente. Pertanto, se il livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente è al di sotto di questa soglia critica, in tutte le situazioni nelle quali si dovesse rendere necessaria una rapida correzione dell'emostasi, come nel trattamento di emorragie, traumi gravi o nella chirurgia d'emergenza, bisogna associare un concentrato di fattore VIII alla prima iniezione di fattore von Willebrand affinché si raggiungano livelli plasmatici di FVIII:C tali da assicurare l'emostasi.

Tuttavia, ove non sia necessario un immediato aumento di FVIII:C, qualora per esempio il livello basale dello stesso sia tale da garantire l'emostasi o nel caso di un intervento chirurgico programmato, il medico può decidere di omettere la co-somministrazione del fattore VIII con la prima iniezione di VWF.

• Inizio del trattamento:

La prima dose di WILFACTIN va da 40 a 80 U.I./kg, per il trattamento di emorragia o trauma in associazione con, la quantità necessaria di concentrato di fattore VIII calcolata in base al livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente, in modo da raggiungere un appropriato livello plasmatico di FVIII:C, subito prima dell'intervento o appena possibile dopo l'esordio dell'episodio di sanguinamento o dopo trauma grave. In caso di intervento chirurgico, somministrare WILFACTIN 1 ora prima della procedura.

Può essere necessaria la somministrazione di una dose iniziale di 80 U.I./kg di WILFACTIN, in particolare nei pazienti affetti da VWD di tipo 3 nei quali il mantenimento di livelli adeguati può richiedere dosi superiori rispetto agli altri tipi di VWD.

Per la chirurgia elettiva, il trattamento con WILFACTIN deve iniziare fra le 12 e le 24 ore antecedenti l'intervento ed essere ripetuto 1 ora prima della procedura. In tal caso non è necessaria la co-somministrazione di un concentrato di fattore VIII, dal momento che normalmente FVIII:C endogeno raggiunge la soglia critica di 0,4 U.I./ml (40%) prima dell'intervento. È comunque necessario accertarsene caso per caso.

• Iniezioni successive:

Se necessario, il trattamento va protratto per uno o

più giorni somministrando una dose giornaliera adeguata di WILFACTIN, da 40 a 80 U.I./kg al giorno, in una o due iniezioni. La dose e la durata del trattamento dipendono dalle condizioni cliniche del paziente, dalla natura e dalla gravità del sanguinamento e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Dietro consiglio del medico, in particolare nei casi di sanguinamento lieve o moderato, è possibile istituire il trattamento in regime domiciliare.

• Profilassi

WILFACTIN può essere impiegato per la profilassi a lungo termine, a dosaggi adattati caso per caso. Dosi di WILFACTIN comprese fra le 40 e le 60 U.I./kg, somministrate 2 o 3 volte a settimana, riducono il numero di episodi di sanguinamento.

I dati degli studi clinici non definiscono una risposta relativamente all'impiego di WILFACTIN nei bambini di età inferiore a 6 anni e nei pazienti che non sono mai stati trattati.

Modo di somministrazione

WILFACTIN si presenta sotto forma di polvere da ricostituire al momento dell'uso con acqua per preparazioni iniettabili, come illustrato al paragrafo 6.6. "Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento".

WILFACTIN deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, in dose singola, immediatamente dopo la ricostituzione, ad una velocità massima di 4 ml/minuto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso uno qualsiasi dei costituenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei soggetti con sanguinamento in atto, si raccomanda di somministrare in associazione un concentrato di fattore VIII con un concentrato di fattore von Willebrand a basso contenuto di FVIII come trattamento di prima linea.

Ipersensibilità

Come con tutti i prodotti a base di proteine somministrati per via endovenosa, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo ed osservati attentamente per l'intera durata dell'infusione in modo da evidenziare eventuali sintomi. È necessario informare i pazienti riguardo ai segni precoci di reazioni di ipersensibilità quali orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, affanno, ipotensione e anafilassi. Se si presentano tali sintomi, bisogna immediatamente interrompere la somministrazione. In caso di shock, bisogna praticare il trattamento medico standard che si effettua per lo

shock.

Agenti trasmissibili

Le comuni misure messe in atto per prevenire le infezioni dovute all'uso di specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, l'analisi delle singole donazioni e dei pool di plasma per la ricerca di specifici marcatori di infezione, e l'introduzione di metodi efficaci di rimozione/inattivazione virale nel processo produttivo. Malgrado ciò, quando si somministrano specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano, non è possibile escludere completamente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questa affermazione è valida anche per virus emergenti o di natura ignota e per altri agenti patogeni.

Le contromisure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro quali HIV, HBV e HCV, mentre potrebbero avere valore limitato contro i virus privi di involucro quali l'HAV e il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può avere conseguenze gravi per le donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio anemia emolitica).

Per i pazienti che ricevano con regolarità fattore von Willebrand ottenuto dal plasma umano, va considerata la possibilità di vaccinare opportunamente il paziente (contro l'epatite A e l'epatite B).

Si raccomanda di prendere nota della denominazione e del numero di lotto del prodotto ogni qualvolta si somministra WILFACTIN ad un paziente, in modo da poter risalire al lotto di produzione somministrato a ciascun paziente.

Tromboembolismo

Vi è il rischio dell'insorgenza di eventi trombotici in particolare nei pazienti che presentano noti fattori di rischio clinici o di laboratorio. I pazienti a rischio devono pertanto essere tenuti sotto controllo per evidenziare eventuali segni precoci di tromboosi. Istituire la profilassi contro la tromboembolia venosa seguendo le attuali linee guida.

Quando si utilizza FVIII contenente la preparazione VWF, il medico curante deve essere consapevole che la continuazione del trattamento può causare un eccessivo aumento del FVIII:C. In pazienti trattati con prodotti con il FVIII contenenti fattore von Willebrand, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati al fine di evitare eccessivi duraturi livelli plasmatici di FVIII:C che possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

Immunogenicità

I pazienti con VWD, in particolare quelli con VWD di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) nei confronti del VWF. Se non vengono raggiunti i livelli plasmatici attesi di attività del

VWF:RCo, o se non si riesce a controllare il sanguinamento con una dose adeguata, si raccomanda di eseguire un dosaggio appropriato per valutare la presenza di inibitore di VWF. Nei pazienti che presentano livelli elevati di inibitore, il trattamento con VWF può risultare inefficace e si dovrebbero dunque considerare strategie terapeutiche alternative. Tali soggetti devono essere seguiti da medici esperti nel trattamento dei pazienti affetti da disordini dell'emostasi.

Considerazioni relative all'eccipiente (contenuto di sodio)

Questo medicinale contiene sodio:

- Un flaconcino da 5 ml (500 U.I.) di WILFACTIN contiene 0,15 mmol (3,4 mg) di sodio.
- Un flaconcino da 10 ml (1000 U.I.) di WILFACTIN contiene 0,3 mmol (6,9 mg) di sodio.
- Un flaconcino da 20 ml (2000 U.I.) di WILFACTIN contiene 0,6 mmol (13,8 mg) di sodio.

Questo deve essere tenuto in considerazione nel caso vengano iniettate più di 3300 U.I. (più di 1 mmol di sodio) nei pazienti con un regime dietetico iposodico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni fra i concentrati di VWF ed altre specialità medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi condotti sull'animale non sono sufficienti a dimostrare la sicurezza di WILFACTIN sulla fertilità, la riproduzione, la gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale o lo sviluppo peri- e postnatale.

La sicurezza di WILFACTIN durante la gravidanza e l'allattamento non è stata valutata in studi clinici controllati.

WILFACTIN va dunque somministrato a donne carenti del fattore von Willebrand in gravidanza o che allattano solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state occasionalmente osservate reazioni allergiche o da ipersensibilità in seguito all'uso di prodotti a base di fattore von Willebrand umano: angioedema, bruciore o dolore acuto nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, affanno, le quali possono in taluni casi evolvere fino all'anafilassi grave (shock compreso).

In rari casi si osserva la comparsa di febbre.

In rarissimi casi, i pazienti con malattia di von Willebrand, in particolare quelli affetti da malattia di von Willebrand di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) nei confronti del VWF. La presenza di inibitori si manifesta come un'inadeguata risposta clinica al trattamento. Questi anticorpi si possono verificare strettamente associati a reazioni anafilattiche. Nei pazienti con reazione anafilattica va pertanto ricercata la presenza di inibitori.

In tutti questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Negli studi clinici condotti su 62 pazienti, 23 dei quali affetti da VWD di tipo 3, non è stata rilevata la presenza di inibitori dopo la somministrazione di WILFACTIN.

Vi è il rischio dell'insorgenza di eventi trombotici in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio clinici o analitici noti.

Per informazioni sulla sicurezza rispetto agli agenti trasmissibili, si veda il paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio con il fattore von Willebrand.

Eventi tromboembolici possono verificarsi in caso di sovradosaggio importante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici – Fattori della coagulazione del sangue
Codice ATC: B02BD10

WILFACTIN si comporta nello stesso modo del fattore von Willebrand endogeno.

La somministrazione del fattore von Willebrand permette di correggere le anomalie dell'emostasi manifestate dai pazienti che soffrono di deficit del fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand) a due livelli :

- Il fattore von Willebrand ripristina il meccanismo

dell'adesione piastrinica al sottoendotelio vascolare nella sede del danno vascolare (dal momento che si lega sia al sottoendotelio vascolare sia alla membrana piastrinica) promuovendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla diminuzione del tempo di sanguinamento. Tale fenomeno si verifica immediatamente e com'è noto dipende in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina.

- Il fattore von Willebrand produce una correzione ritardata del deficit del fattore VIII associato. Somministrato per via endovenosa, il fattore von Willebrand si lega al fattore VIII endogeno (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzandolo, ne evita la rapida degradazione. Di conseguenza, la somministrazione di fattore von Willebrand puro (concentrato di fattore von Willebrand a basso contenuto di fattore VIII) ha come effetto secondario il ripristino dei normali livelli di FVIII:C dopo la prima infusione. Tale effetto è duraturo e persiste durante le iniezioni successive. La somministrazione di FVIII:C contenente la preparazione VWF ripristina i livelli normali di FVIII:C immediatamente dopo la prima infusione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto con WILFACTIN su 8 pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 3. Questo ha dimostrato che per quanto riguarda il VWF:RCo:

- L' AUC medio $0-\infty$ è 3444 U.I.h/dl dopo una singola dose di 100 U.I./kg di WILFACTIN,
- Il picco plasmatico è raggiunto fra 30 minuti e 1 ora dopo l'iniezione,
- Il recupero medio è di 2,1 [U.I./dl]/[U.I./kg] della preparazione iniettata,
- L'emivita varia fra le 8 e le 14 ore, con un valore medio di 12 ore,
- La clearance media è 3,0 ml/h/kg.

La normalizzazione del livello di fattore VIII è progressiva, varia e di solito richiede tra le 6 e le 12 ore. Questo effetto si mantiene per 2-3 giorni.

L'aumento del livello di fattore VIII è progressivo e ritorna nella norma dopo le 6 e le 12 ore. Il livello di fattore VIII aumenta in media del 6 % (U.I./dl) all'ora. Pertanto, anche nei pazienti con un livello iniziale di FVIII:C inferiore al 5% (U.I./dl), il livello di FVIII:C aumenta intorno al 40% (U.I./dl) 6 ore dopo l'iniezione, livello che si mantiene oltre le 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base ai dati ottenuti in vari studi preclinici su animali non c'è evidenza di effetto tossico di WILFACTIN oltre agli effetti correlati alla immunogenicità delle proteine umane negli animali di laboratorio. Test di tossicità a dosi ripetute non è effettuabile a causa dello sviluppo di anticorpi alla proteina eterologa negli

animali.

Dai dati preclinici di sicurezza non risulta che WILFACTIN abbia potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: albumina umana, arginina cloridrato, glicina, sodio citrato e calcio cloruro.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Fatta eccezione per FACTANE (fattore VIII della coagulazione plasma-derivato), WILFACTIN non deve essere miscelato con altre specialità medicinali.

Utilizzare esclusivamente kit di iniezione/infusione di polipropilene poiché altrimenti il trattamento può risultare inefficace a causa dell'adsorbimento del fattore von Willebrand umano nelle superfici interne di talune apparecchiature di iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 25°C. Conservare nella confezione originale per tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (di vetro tipo I) con tappo (bromobutile) e capsula protettiva + 5 ml di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I o II) con tappo (bromobutile o clorobutile) e capsula protettiva con sistema di trasferimento - Confezione da 1.

Polvere in un flaconcino (di vetro tipo I) con tappo (bromobutile) e capsula protettiva + 10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I o II) con tappo (bromobutile) e capsula protettiva con sistema di trasferimento - Confezione da 1.

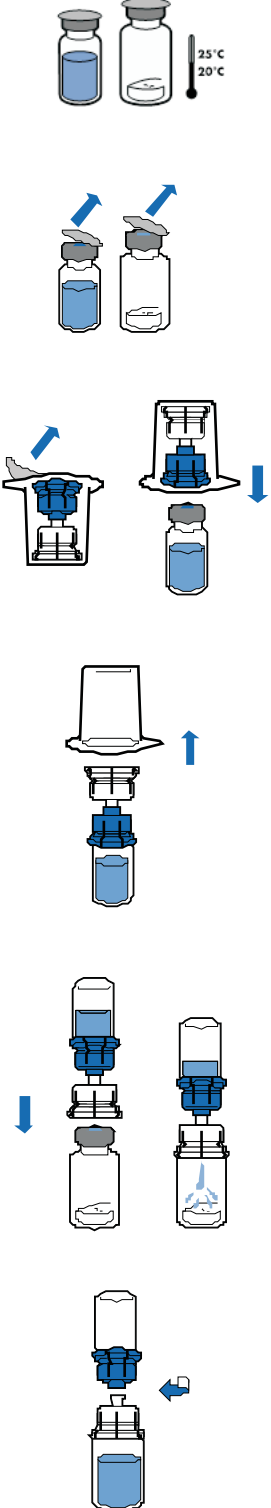
Polvere in un flaconcino (di vetro tipo I) con tappo (bromobutile) e capsula protettiva + 20 ml di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I o II) con tappo (bromobutile o clorobutile) e capsula protettiva con sistema di trasferimento - Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione:

Seguire le linee guida attuali per le procedure

asettiche. Il sistema di trasferimento deve essere utilizzato soltanto per ricostituire il farmaco, come descritto sotto. Non è inteso per somministrare il farmaco al paziente.

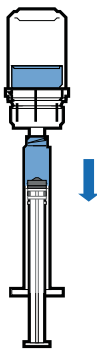
	<ul style="list-style-type: none">• Portare i due flaconcini (polvere e solvente) ad una temperatura non superiore a 25°C.• Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) e dal flaconcino di polvere.• Disinfettare la superficie di ciascun tappo.• Rimuovere la capsula di chiusura dal dispositivo Mix2Vial. Senza togliere il dispositivo dalla sua confezione unire l'estremità blu del Mix2Vial al tappo del flaconcino di solvente.• Rimuovere ed eliminare la confezione. Fare attenzione a non toccare la parte del dispositivo appena scoperta.• Capovolgere il dispositivo-flaconcino di solvente assemblati e unire al flaconcino di polvere usando la parte trasparente del dispositivo. Automaticamente il solvente si trasferirà nel flaconcino di polvere. Tenere il dispositivo assemblato e agitare delicatamente per sciogliere completamente il prodotto.• Ora, tenendo la parte con il prodotto ricostituito in una mano e la parte che conteneva il solvente nell'altra, svitare il dispositivo Mix2Vial per separare i flaconcini.
--	---

Normalmente la polvere si scioglie istantaneamente e deve sciogliersi completamente in meno di 10 minuti.

Il prodotto ricostituito deve essere esaminato visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato e scolorimento prima della somministra-

zione. La soluzione deve essere trasparente o lievemente opalescente, incolore o leggermente giallina. Non usare la soluzione se si presenta torbida o con depositi.

Somministrazione:

	<ul style="list-style-type: none"> • Tenere il flaconcino del prodotto ricostituito in posizione verticale mentre si avvita una siringa sterile sul dispositivo Mix2Vial. Aspirare poi lentamente il prodotto nella siringa. • Una volta trasferito il prodotto nella siringa, tenendo la siringa saldamente (con il pistone orientato verso il basso), svitare il dispositivo Mix2Vial e sostituirlo con un ago endovenoso o a farfalla. • Espellere l'aria dalla siringa ed inserire l'ago in vena dopo aver disinfettato la superficie. • Iniettare lentamente per via endovenosa subito dopo la ricostituzione in dose singola ad una velocità massima di 4 ml/minuto.
---	--

Qualunque residuo inutilizzato di prodotto o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRE FRANÇAIS DU
FRACTIONNEMENT ET DES
BIOTECHNOLOGIES
3, Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 – Les Ulis
FRANCIA

Concessionario di Vendita

Kedrion S.p.A,
Loc. Ai Conti - 55051, Castelvecchio Pascoli – Barga
(Lucca)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 037392014
AIC n° 037392026
AIC n° 037392038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 14 gennaio 2008
Rinnovo dell'autorizzazione: 18 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16/05/2018

11. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA, REGIME DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO

Classificazione ai fini della fornitura

Wilfactin 1000 UI Classificazione: OSP

Classe di rimborsabilità

Wilfactin 1000 UI Classe: C

Prezzo

AIC n. 037392014

Confezione Wilfactin 1000 UI

Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 1.089,74

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.798,5