

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Wilate 500, 500 UI VWF/500 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable

Wilate 1000, 1000 UI VWF/1000 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Wilate se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. Chaque flacon contient respectivement 500 UI/1000 UI de facteur Willebrand humain (VWF) et de facteur VIII de coagulation humain.

Après reconstitution avec 5 ml/10 ml d'eau pour préparations injectables contenant 0,1 % de polysorbate 80, le produit contient environ 100 UI/ml de facteur Willebrand humain.

L'activité spécifique de Wilate est ≥ 67 UI de VWF:RCo/mg de protéine.

L'activité du VWF (UI) est mesurée en fonction de l'activité du cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) par rapport au standard international pour le concentré de facteur Willebrand (OMS).

Après reconstitution avec 5 ml/10 ml d'eau pour préparations injectables contenant 0,1 % de polysorbate 80, le produit contient environ 100 UI/ml de facteur VIII de coagulation humain.

L'activité (UI) est déterminée au moyen du dosage chromogène de la Pharmacopée Européenne.

L'activité spécifique de Wilate est ≥ 67 UI FVIII:C/mg de protéine.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire :

Wilate 500 : 11,7 mg de sodium par ml de solution reconstituée (58,7 mg par flacon).

Wilate 1000 : 11,7 mg de sodium par ml de solution reconstituée (117,3 mg par flacon).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre lyophilisée: poudre ou solide friable de couleur blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Maladie de Willebrand

Prévention et traitement des hémorragies ou des saignements lors d'interventions chirurgicales de la maladie de Willebrand (VWD), quand le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Hémophilie A

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un spécialiste du traitement des troubles de la coagulation. Le produit est à usage unique et il convient d'administrer la totalité du contenu du flacon. Tout reste de contenu non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Maladie de Willebrand

Le ratio entre le VWF:RCo et le FVIII:C est de 1:1. En général, 1 UI/kg de poids corporel de VWF:RCo et 1 UI/kg de poids corporel de FVIII:C augmentent les taux plasmatiques de chaque protéine de 1,5 à 2% de l'activité normale.

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

Habituellement, environ 20 à 50 UI de Wilate/kg de poids corporel sont nécessaires pour assurer l'hémostase.

Une dose initiale de 50 à 80 UI de Wilate/kg peut être nécessaire, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3, pour lesquels le maintien des taux plasmatiques souhaités nécessite des doses plus importantes que pour les autres types de maladie de Willebrand.

Pour la prévention des hémorragies lors d'une chirurgie, Wilate doit être administré 1-2 heures avant le début de la procédure chirurgicale. Un taux de VWF:RCo $\geq$ 60 UI/dl ($\geq$ 60%) et un taux de FVIII:C $\geq$ 40 UI/dl ($\geq$ 40%) doivent être atteints.

Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12 à 24 heures du traitement. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de VWF:RCo et de FVIII:C.

Chez les patients à qui l'on administre un concentré de VWF contenant du FVIII est utilisé, il convient de suivre les taux plasmatiques de FVIII:C afin de détecter la persistance éventuelle d'un taux plasmatique excessivement élevé de FVIII:C susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques, en particulier chez les patients chez qui les paramètres cliniques ou de laboratoire indiquent la présence de facteurs de risque. Si l'on constate des taux plasmatiques de FVIII:C trop élevés, des doses plus faibles et/ou l'augmentation de l'intervalle entre les doses ou le recours à un produit à base de VWF contenant une plus faible concentration en FVIII doivent être envisagés.

Prophylaxie :

Pour la prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la maladie de Willebrand, des doses de 20-40 UI/kg doivent être administrées 2 à 3 fois par semaine. Dans certains cas, comme chez les patients présentant des saignements gastro-intestinaux, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires.

Population pédiatrique

Wilate peut être utilisé chez les enfants de tous âges. La posologie utilisée repose sur les mêmes recommandations que chez les adultes et elle devra être ajustée en fonction de l'état clinique du patient, ainsi que de ses taux plasmatiques de VWF:RCo et de FVIII:C. Chez les patients plus jeunes, des intervalles plus courts entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires en raison de la plus faible récupération et de la demi-vie plus courte par rapport aux adultes (voir rubrique 5.2). Pour le traitement des hémorragies chez les enfants âgés de moins de 6 ans, des doses initiales de 50 à 80 UI/kg et des doses d'entretien de 30 à 50 UI/kg sont recommandées. Pour l'instauration d'une prophylaxie à long terme contre les saignements chez les enfants âgés de moins de 6 ans, des doses de 30 à 50 UI/kg administrées 2 ou 3 fois par semaine doivent être envisagées.

Hémophilie A

Surveillance du traitement

Durant le traitement, une détermination appropriée du taux de facteur VIII est conseillée comme indication de la dose à administrer et de la fréquence des perfusions. La réponse individuelle au traitement par facteur VIII peut varier entre les patients et être à l'origine de demi-vies et de récupérations différentes. Plus particulièrement pour les interventions chirurgicales majeures, un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Posologie

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance du saignement, et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI), calculées à l'aide du standard OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité plasmatique du facteur VIII est exprimée en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou, de préférence, en unités internationales (par rapport au standard international pour le facteur VIII plasmatique).

L'activité du facteur VIII de 1 unité internationale (UI) est équivalente à la quantité de facteur VIII présente dans 1 ml de plasma humain normal.

Traitement sur demande :

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur la notion empirique que 1 unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1,5 à 2% de l'activité normale. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en facteur VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5 \text{ UI/kg}$$

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en tenant compte de l'efficacité clinique individuelle. Dans le cas des accidents hémorragiques suivants, l'activité en facteur VIII ne peut pas tomber sous le taux d'activité plasmatique donné (en % de la normale ou UI/dl) pour la période correspondante.

Le tableau suivant peut être utilisé pour aider à déterminer la dose nécessaire en cas d'accidents hémorragiques et d'intervention chirurgicale :

Degré d'hémorragie / Type de chirurgie	Taux de facteur VIII requis [(UI/dl) or (%)]	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, saignement musculaire ou saignement oral	20 - 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Pendant au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu, comme indiqué par la douleur, ou jusqu'à ce que la cicatrisation soit obtenue.
Hémarthrose plus étendue, saignement musculaire ou hématome	30 – 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à ce que la douleur et le handicap aigu disparaissent.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 –100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à ce que le risque disparaisse.
Chirurgie		
<i>Chirurgie mineure</i> dont extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à ce que la cicatrisation soit obtenue.

Chirurgie majeure	80 – 100 (pré et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité du facteur VIII entre 30% et 60% (UI/dl).
-------------------	--------------------------------------	---

Prophylaxie :

Pour une prophylaxie à long terme contre les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les doses habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel et doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, particulièrement chez les jeunes patients, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus importantes sont nécessaires.

Perfusion continue :

Une analyse pharmacocinétique doit être réalisée préalablement à l'intervention chirurgicale afin d'obtenir une estimation de la clairance. La vitesse de perfusion initiale se calcule de la façon suivante :

Vitesse de perfusion (UI/kg/h) = clairance (ml/kg/h) x concentration stable désirée (UI/ml)

Après les premières 24 heures de perfusion continue, la clairance doit être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de la situation d'équilibre avec la concentration mesurée et la vitesse connue de perfusion.

Population pédiatrique

Les données sont insuffisantes pour recommander l'usage du Wilate chez les enfants de moins de 6 ans atteints d'hémophile A.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 2 à 3 ml par minute. Chez les enfants pesant entre 6 kg et moins de 10 kg, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 2 ml par minute. **Chez les patients pesant moins de 6 kg, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 1 ml par minute.**

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients décrits à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Dans le but d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Le Wilate peut causer des réactions d'hypersensibilité de type allergique. Le médicament contient des traces de protéines humaines autres que le facteur VIII. Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, les patients doivent arrêter immédiatement l'administration et contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces d'une réaction d'hypersensibilité incluant des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration asthmatiforme, une hypotension et une anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement standard de l'état de choc doit être instauré.

Agents transmissibles

Les mesures standards pour prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche sur les dons individuels et les mélanges de plasma des marqueurs spécifiques de l'infection et la mise en place d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain sont administrés, la possibilité d'une transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces sur les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et pour le virus non-enveloppé de l'hépatite A. Ces mesures restent cependant limitées vis-à-vis de certains virus non enveloppés comme le parvovirus B19.

L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez la femme enceinte (avec infection du fœtus) ou les patients immunodéficients ou atteints d'une augmentation de la production d'hématies (anémie hémolytique).

Il est recommandé que les patients traités régulièrement ou de façon répétitive par des concentrés de VWF/facteurs VIII plasmatiques humains soient correctement vaccinés (hépatite A et hépatite B).

Il est fortement recommandé que, à chaque fois que Wilate est administré à un patient, le nom du produit et son numéro de lot soient enregistrés pour pouvoir lier le patient et le numéro de lot.

Maladie de Willebrand

Événements thromboemboliques

Lorsqu'il utilise des concentrés de VWF contenant le FVIII, le médecin traitant doit tenir compte de l'augmentation importante de FVIII:C qui peut être provoquée par un traitement continu. Chez les patients recevant des concentrés de VWF contenant le FVIII, les taux plasmatiques de FVIII:C doivent être surveillés pour éviter un taux plasmatique de FVIII:C trop important, ce qui pourrait augmenter le risque d'accidents thrombotiques.

Il existe un risque d'accidents thrombotiques lorsque sont utilisés des concentrés de VWF contenant le FVIII, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques. Aussi, les signes précoces de thrombose doivent être surveillés chez les patients à risque. Une prophylaxie contre une thromboembolie veineuse doit être mise en place, conformément aux recommandations en vigueur.

Inhibiteurs

Les patients atteints de la maladie de Willebrand, particulièrement de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du VWF. Si les taux plasmatiques du VWF:RCo souhaités ne sont pas atteints, ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec des doses appropriées, un test adapté doit être réalisé pour déterminer si un inhibiteur du VWF est présent. Chez les patients présentant des concentrations élevées d'inhibiteurs, le traitement par le VWF peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être réalisé par des médecins expérimentés dans le traitement de patients présentant des troubles de l'hémostase.

Hémophilie A

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé

à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition et présent tout au long de la vie bien qu'il soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, le traitement de substitution en facteurs VIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être envisagé.

Ce médicament contient jusqu'à 58,7 mg de sodium par flacon pour 500 UI de VWF et de FVIII, et jusqu'à 117,3 mg de sodium par flacon pour 1000 UI de VWF et de FVIII, ce qui équivaut à de 2,94% et 5,87%, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Population pédiatrique

Les avertissements et précautions cités s'appliquent tant aux adultes qu'aux enfants.

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

Aucune interaction entre le facteur VIII de coagulation humaine et d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le VWF/facteur VIII.

Maladie de Willebrand

L'expérience acquise lors de l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas disponible.

Wilate ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue chez les femmes présentant un déficit en VWF, au cours de la grossesse ou de l'allaitement, en tenant compte du fait que l'accouchement augmente le risque d'accidents hémorragiques chez ces patientes.

Hémophilie A

En raison du très petit nombre de cas d'hémophilie A chez la femme, l'expérience acquise pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas disponible. Aussi, Wilate ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

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

Le Wilate n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure œdème de Quincke, sensation de brûlure et de piqure au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, érythème, prurit, éruption cutanée, céphalées, réactions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie,

oppression thoracique, dyspnée, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été rarement observées, et peuvent dans certains cas évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire un état de choc).

Maladie de Willebrand

Les patients atteints de la maladie de Willebrand, particulièrement de type 3, peuvent très rarement développer des anticorps neutralisants du VWF. L'apparition de tels inhibiteurs se caractérise par une réponse clinique inadaptée. Ces inhibiteurs surviennent en association étroite avec des réactions anaphylactiques. Aussi, la présence d'inhibiteur doit être recherchée chez les patients développant une réaction anaphylactique.

Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Il existe un risque d'accidents thrombotiques, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques. Une prophylaxie contre une thromboembolie veineuse doit être mise en place, conformément aux recommandations en vigueur.

Chez les patients recevant des concentrés de VWF contenant le FVIII, les taux plasmatiques en FVIII:C trop importants peuvent augmenter le risque d'accidents thrombotiques.

Hémophilie A

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Wilate (voir rubrique 5.1). Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Pour les informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

Liste des effets indésirables

Le tableau suivant résume les effets indésirables observés au cours des études cliniques, des études de sécurité menées après la commercialisation du produit et proviennent d'autres sources réunissant des données post-commercialisation. Ces effets indésirables sont classés par catégorie selon la classification système-organe MedDRA (SOC), le Terme préféré (TP) et la fréquence.

Les fréquences ont été définies selon les critères suivants: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les effets indésirables rapportés spontanément après la commercialisation, la fréquence à laquelle ils ont été rapportés est classée comme « indéterminée ».

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Choc anaphylactique	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
	Douleurs thoraciques	Indéterminé
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)* Très fréquent (PUP)*
	Inhibition du facteur de Von Willebrand	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Indéterminé
Affections du système nerveux	Étourdissements	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Indéterminé
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs dorsales	Indéterminé

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de

patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients).

Description de certains effets indésirables

Pour la description des effets indésirables, 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.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Aucun symptôme lié à un surdosage avec le VWF ou le facteur VIII humain n'a été rapporté.

Des événements thromboemboliques sont possibles en cas de surdosage important.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antihémorragiques : facteurs de coagulation sanguine : facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation en association.

Code ATC : B02BD06.

Maladie de Willebrand

Le VWF (issu du concentré) est un constituant normal du plasma humain et agit comme le VWF endogène. L'administration de VWF permet la correction des anomalies de l'hémostase présentes chez les patients souffrant d'un déficit en VWF, à deux niveaux :

- Le VWF rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (en fixant à la fois le sous-endothélium vasculaire et la membrane plaquettaire), permettant l'hémostase primaire comme le montre la réduction du temps de saignement. Cet effet intervient immédiatement et dépend pour une grande part du niveau de polymérisation de la protéine ;
- Le VWF produit une correction retardée du déficit associé en facteur VIII.
Administré par voie intraveineuse, le VWF se lie au facteur VIII endogène (qui est produit normalement par le patient) et, en stabilisant ce facteur, réduit sa dégradation rapide. Pour ces raisons, l'administration de VWF pur (concentré de VWF présentant un faible taux de facteur VIII) a pour effet secondaire de ramener le taux de FVIII:C à un niveau normal après la première perfusion. L'administration de concentrés de VWF contenant du facteur VIII ramène le taux de FVIII:C à un niveau normal immédiatement après la première perfusion.

Outre son rôle protecteur vis-à-vis du facteur VIII, le VWF intervient en tant que médiateur de l'adhésion plaquettaire au niveau des lésions vasculaires et joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Hémophilie A

Le complexe facteur VIII/facteur de Von Willebrand est constitué de deux molécules (facteur VIII et facteur de Von Willebrand) ayant deux fonctions physiologiques différentes. Injecté à un patient hémophile, le facteur VIII se lie au facteur de Von Willebrand dans la circulation du patient. Le facteur VIII activé agit en

tant que cofacteur du facteur IX activé, en accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former.

L'hémophilie A est un déficit de la coagulation sanguine héréditaire et lié au sexe, dû à une diminution des taux du FVIII:C, et se caractérise par des hémorragies profuses dans les articulations, les muscles, ou les organes internes, soit spontanément ou à la suite de traumatismes accidentels ou chirurgicaux. A l'aide d'un traitement de substitution, les taux plasmatiques du facteur VIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en ce facteur et une correction des tendances hémorragiques.

Il est à noter que le taux de saignement annualisé (TSA) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur ni entre les différentes études cliniques.

Outre son rôle en tant que protéine protectrice du facteur VIII, le facteur de Von Willebrand permet l'adhésion des plaquettes aux sites des lésions vasculaires et participe à l'agrégation plaquettaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Maladie de Willebrand

Le VWF (issu du concentré) est un constituant normal du plasma humain et agit comme le VWF endogène.

Les résultats suivants ont été observés, sur base d'une méta-analyse de 3 études pharmacocinétiques impliquant 24 patients évaluable (20 adultes, 2 adolescents âgés de 12 à < 18 ans et 2 enfants âgés de 6 à < 12 ans) présentant tous les types de VWF.

	Tous types VWD					VWD type 1					VWD type 2					VWD type 3				
Parameter	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.
Recovery (%/UI/kg)	24	1,56	0,48	0,90	2,93	2	1,19	0,07	1,14	1,24	5	1,83	0,86	0,98	2,93	17	1,52	0,32	0,90	2,24
AUC (0-inf) (h*%)	23	1981	960	593	4831	2	2062	510	1701	2423	5	2971	1383	1511	4831	16	1662	622	593	2606
T 1/2 (h)	24	23,3	12,6	7,4	58,4	2	39,7	18,3	26,7	52,7	5	34,9	16	17,5	58,4	17	18	6,2	7,4	30,5
MRT (h)	24	33,1	19	10,1	89,7	2	53,6	25,9	35,3	71,9	5	53,5	24,6	27,8	89,7	17	24,7	8,5	10,1	37,7
Klaring (ml/h/kg)	24	3,29	1,67	0,91	7,41	2	2,66	0,85	2,06	3,27	5	1,95	1,02	0,91	3,31	17	3,76	1,69	1,83	7,41

AUC : Aire sous la courbe ; MRT : Temps de résidence moyen

Sur la base des évaluations pharmacocinétiques réalisées chez 10 enfants âgés de moins de 6 ans, les résultats suivants ont été observés pour le VWF:RCo.

	Tous types VWD					VWD type 2					VWD type 3				
Paramètre	N	Moy.	ET	Min.	Max.	N	Moy.	ET	Min.	Max.	N	Moy.	ET	Min.	Max.
Récupération (%/UI/kg)	10	1,3	1,2	0,8	1,6	4	1,2	1,3	1	1,4	6	1,4	1,1	1,1	1,6
AUC (0-inf) (h*%)	10	1 001	1,6	531	2 259	4	1 056	2,1	531	2 259	6	966	1,2	729	1 166
T 1/2 (h)	10	9,6	1,8	4,5	36,8	4	13	2,3	6,2	36,8	6	7,8	1,5	4,5	12,1
MRT (h)	10	13,7	1,7	7,3	38,9	4	16,3	2	8,9	38,9	6	12,2	1,4	7,3	19,3
Clairance (mL/h/kg)	10	0,1	1,5	0	0,2	4	0	2,1	0	0,2	6	0,1	1,2	0,1	0,1

AUC : aire sous la courbe ; MRT : Temps de résidence moyen

Hémophilie A

Le facteur VIII (issu du concentré) est un constituant normal du plasma humain et agit comme le facteur VIII endogène. Après l'injection du produit, approximativement deux tiers à trois quarts du facteur VIII restent dans la circulation. Le taux d'activité du facteur VIII obtenu dans le plasma doit être entre 80 et 120% de l'activité du facteur VIII prévue.

L'activité plasmatique du facteur VIII diminue suivant une courbe exponentielle décroissante en deux phases. Dans la phase initiale, la distribution entre le compartiment intravasculaire et les autres compartiments (fluides corporels) se fait avec une demi-vie d'élimination du plasma de 3 à 6 heures. Dans la phase suivante, plus lente, la demi-vie varie entre 8 et 18 heures, avec une moyenne de 15 heures. Ceci correspond à la vraie demi-vie biologique.

Les résultats suivants ont été observés dans une étude clinique incluant 12 patients (test chromogène, détermination à double mesure) :

Parameter	Visite de base		Visite à 6 mois	
	Moy.	SD	Moy.	SD
Recovery %/UI/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
AUCnorm % * h/UI/kg	FVIII:C 31,3	7,31	FVIII:C 33,8	10,9
Demi-vie (h)	FVIII:C 11,2	2,85	FVIII:C 11,8	3,37
MRT (u)	FVIII:C 15,3	3,5	FVIII:C 16,3	4,6
Clairance ml/h/kg	FVIII:C 3,37	0,86	FVIII:C 3,24	1,04

AUC : Aire sous la courbe ; MRT : Temps de résidence moyen ; SD : Déviation standard

5.3. Données de sécurité précliniques

Les VWF et FVIII de Wilate sont des constituants normaux du plasma humain et agissent comme les VWF et FVIII endogènes.

Les tests conventionnels de sécurité de ces composés ne sont pas requis sur les animaux étant donné qu'ils n'ajouteraient aucune information utile à l'expérience clinique existante.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : Chlorure de sodium, glycine, saccharose, citrate de sodium et chlorure de calcium.

Solvant : Eau pour préparations injectables avec 0,1% de Polysorbate 80.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou administré simultanément à d'autres préparations pour voie intraveineuse dans le même dispositif de perfusion.

Seuls les dispositifs pour injection/perfusion fournis devraient être utilisés car le traitement peut échouer en raison de l'adsorption des facteur VIII et facteur de Von Willebrand sur la surface interne de certains matériels pour injection/perfusion.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité de la solution reconstituée est de 4 heures à température ambiante (maximum de +25°C). Afin d'éviter toute contamination, la solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver la poudre et le flacon de solvant au réfrigérateur (2°C - 8°C). Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine pour les protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Le produit peut être conservé pendant 2 mois à température ambiante (max. 25°C). Dans ce cas, le produit périmé 2 mois après qu'on l'ait retiré pour la première fois du réfrigérateur. Le patient doit noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur. La solution reconstituée doit être uniquement utilisée en une seule fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tailles des emballages :

Wilate 500, 500 UI de VWF et 500 UI de FVIII

Un emballage contient :

1 flacon de poudre en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et scellé par un opercule à soulever

1 flacon de solvant (5 ml d'eau pour préparations injectables avec 0,1% de Polysorbate 80) en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc halobutyle) et scellé par un opercule à soulever

1 boîte de matériel pour injection intraveineuse (1 dispositif de transfert, 1 trousse de perfusion, 1 seringue jetable)

2 compresses imbibées d'alcool

Wilate 1000, 1000 UI de VWF et 1000 UI de FVIII

Un emballage contient :

1 flacon de poudre en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et scellé par un opercule à soulever

1 flacon de solvant (10 ml d'eau pour préparations injectables avec 0,1% de Polysorbate 80) en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc halobutyle) et scellé par un opercule à soulever

1 boîte de matériel pour injection intraveineuse (1 dispositif de transfert, 1 trousse de perfusion, 1 seringue jetable)

2 compresses imbibées d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Veuillez lire toutes les instructions et les respecter soigneusement!
- N'utilisez pas Wilate après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.
- Pendant la procédure décrite ci-dessous, la stérilité doit être maintenue!
- Avant l'administration, le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement pour y déceler la présence de particules et de coloration anormale.
- La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. N'utilisez pas de solutions troubles ou présentant des dépôts.
- Utilisez immédiatement la solution préparée afin de prévenir toute contamination microbienne.
- N'utilisez que la trousse de perfusion fournie. L'utilisation d'un autre matériel d'injection/perfusion peut induire des risques additionnels et un échec du traitement.

Instructions pour la préparation de la solution:

1. N'utilisez pas le produit directement à la sortie du réfrigérateur. Laissez le solvant et la poudre contenus dans les flacons fermés revenir à température ambiante.
2. Retirez les opercules des deux flacons et nettoyez les bouchons en caoutchouc avec l'un des tampons imbibés d'alcool fournis.
3. Le dispositif de transfert est représenté à la Fig. 1. Placez le flacon de solvant sur une surface plane et tenez-le fermement. Prenez le dispositif de transfert et retournez-le. Placez la partie bleue du dispositif de transfert sur le dessus du flacon de solvant et appuyez fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche (Fig. 2 + 3). Ne le faites pas tourner au moment de le fixer.

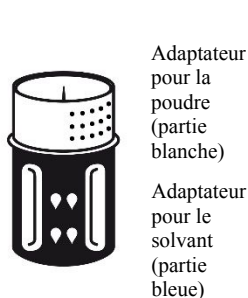


Fig. 1

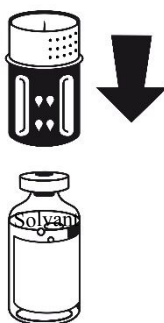


Fig. 2



Fig. 3

4. Placez le flacon de poudre sur une surface plane et tenez-le fermement. Prenez le flacon de solvant avec le dispositif de transfert fixé et retournez-le. Placez la partie blanche sur le dessus du flacon de poudre et appuyez fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche (Fig. 4). Ne le faites pas tourner au moment de le fixer. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.

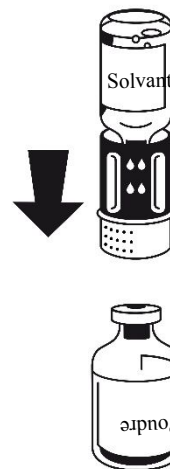
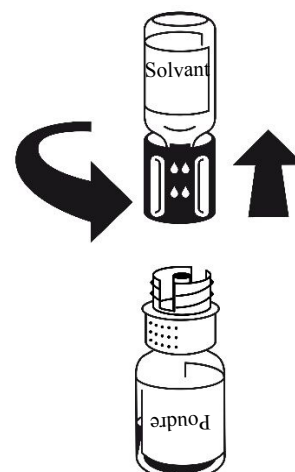


Fig. 4

5. Les deux flacons toujours fixés, agitez doucement le flacon de poudre en le faisant tourner jusqu'à ce que le produit soit dissous. La dissolution est terminée en moins de 10 minutes à température ambiante. Il peut se produire une légère formation de mousse pendant la préparation. Dévissez le dispositif de transfert en deux parties (Fig. 5). La mousse va disparaître.

Jetez le flacon de solvant vide avec la partie bleue du dispositif de transfert.



Instructions pour l'injection:

À titre de précaution, vous devez mesurer votre fréquence cardiaque avant et pendant l'injection. S'il se produit une forte augmentation de votre fréquence cardiaque, réduisez la vitesse d'injection ou interrompez l'administration pendant un court moment.

1. Fixez la seringue à la partie blanche du dispositif de transfert. Retournez le flacon et prélevez la solution dans la seringue (Fig. 6).
La solution doit être limpide ou légèrement opalescente.
Dès que la solution a été transférée, tenez fermement le piston de la seringue (en la tenant tournée vers le bas) et retirez la seringue du dispositif de transfert (Fig. 7).

Jetez le flacon vide ainsi que la partie blanche du dispositif de transfert.

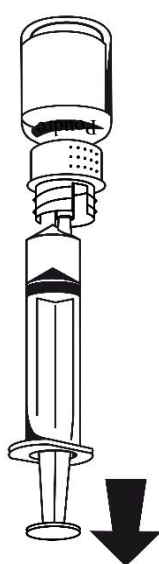


Fig. 6

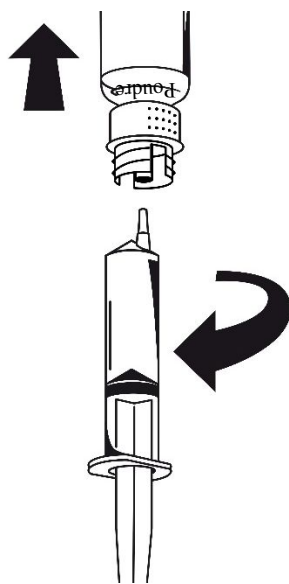


Fig. 7

2. Nettoyez le site d'injection choisi avec l'un des tampons imbibés d'alcool fournis.
3. Fixez la trousse de perfusion fournie à la seringue.
4. Introduisez l'aiguille pour injection dans la veine choisie. Si vous avez utilisé un garrot pour rendre la veine plus facile à voir, ce garrot doit être relâché avant de commencer à injecter Wilate.
Du sang ne doit pas pénétrer dans la seringue, en raison du risque de formation de caillots de fibrine.
5. Injecter la solution intraveineuse à une vitesse lente ne dépassant pas 2 à 3 ml par minute chez les patients pesant 10 kg ou plus. Chez les enfants pesant entre 6 kg et moins de 10 kg, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 2 ml par minute. **Chez les patients pesant moins de 6 kg, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 1 ml par minute.**

Si vous utilisez plus qu'un flacon de Wilate poudre pour un traitement, vous pouvez réutiliser la même aiguille pour injection et la même seringue. Le dispositif de transfert est réservé à un usage unique.

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

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

Octapharma Benelux S.A.
Route de Lennik 451
1070 Bruxelles
Belgique

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

Belgique

Wilate 500: BE418232
Wilate 1000: BE418241

Luxembourg

MA number

Wilate 500: 2012100181
Wilate 1000: 2012100182

National number

Wilate 500: 0673299
Wilate 1000: 0673304

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

Date de première autorisation : 16/04/2012
Date de dernier renouvellement : 13/08/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2026
Date d'approbation du texte : 05/2026