

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EQWILATE 500 UI FVW / 500 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable

EQWILATE 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EQWILATE est produit à partir du plasma de donneurs humains. Il se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable contenant :

- 500 UI de facteur von Willebrand humain (FVW) et 500 UI de facteur VIII de coagulation humain par flacon de EQWILATE 500 UI FVW / 500 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable.
- 1000 UI de facteur von Willebrand humain (FVW) et 1000UI de facteur VIII de coagulation humain par flacon de EQWILATE 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable.

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

L'activité spécifique d'EQWILATE est ≥ 67 UI de FVW:RCo/mg de protéine. L'activité du FVW (UI) est déterminée par la mesure de l'activité du cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) par rapport au standard international pour le concentré de facteur von Willebrand (OMS).

Après reconstitution avec 5 ml (10ml) 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 du FVIII (UI) est déterminée en utilisant le dosage chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique d'EQWILATE est ≥ 67 UI FVIII:C/mg de protéine.

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 von Willebrand

Prophylaxie et traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MVW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Hémophilie A

Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré 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 produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Maladie de von Willebrand

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

Habituellement, environ 20 à 50 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel sont nécessaires pour assurer l'hémostase. Ceci permet d'augmenter le FVW:RCo et le FVIII:C d'environ 30 à 100% chez les patients.

Une dose initiale de 50 à 80 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel peut être nécessaire, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de von 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 von Willebrand.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EQWILATE chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies.

Prévention des hémorragies lors d'une chirurgie ou en cas de traumatisme sévère :

Pour la prévention des hémorragies lors d'une chirurgie, EQWILATE doit être administré 1-2 heures avant le début de la procédure chirurgicale. Un taux de FVW: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. 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 FVW:RCo et de FVIII:C.

Chez les patients recevant un concentré de FVW contenant du FVIII, il convient de suivre les taux plasmatiques de FVIII:C afin de détecter la persistance éventuelle d'un taux plasmatique trop élevé de FVIII:C, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques. 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 FVW 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 von Willebrand, des doses de 20-40 UI/kg de poids corporel 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.

Hémophilie A

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

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

L'activité de 1 UI de FVIII est équivalente à la quantité de FVIII présente dans 1 ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose nécessaire de FVIII est basé sur la notion empirique que 1 UI de FVIII:C/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 :

Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en FVIII (%) (UI/dl) x 0,5

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en tenant compte de l'efficacité clinique individuelle. En cas de survenue de l'un des accidents hémorragiques suivants, l'activité en facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou UI/dl) pour la durée de traitement correspondante.

Schéma de traitement pour les hémorragies et les chirurgies

Degré d'hémorragie / Type de chirurgie	Taux de FVIII requis [(UI/dl) ou (%)]	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose de saignement musculaire ou de saignement oral	20 - 40	Renouveler toutes les 12 à 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique caractérisé par la disparition de la douleur, ou l'obtention de la cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et du handicap.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 – 100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Majeure	80 – 100 (pré et post-opératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du FVIII entre 30% et 60%.

Prophylaxie :

Pour une prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, des doses de 20 à 40 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel 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 peuvent être 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 à l'équilibre désirée (UI/ml)

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 2 à 3 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

Comme pour tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent apparaître. Les patients doivent être étroitement suivis en cas d'apparition de symptômes pendant la perfusion.

Les patients doivent être informés des signes précoces d'une réaction d'hypersensibilité comprenant des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration asthmatiforme, une hypotension et une anaphylaxie. Si les symptômes allergiques apparaissent, les patients doivent interrompre immédiatement l'administration et contacter leur médecin.

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

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques 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 du sang ou du 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 et aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que 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 (infection fœtale) et chez les patients immunodéficients ou atteints d'une augmentation de la destruction des hématies (anémie hémolytique).

A chaque injection d'EQWILATE, il est fortement recommandé de relever le nom et le numéro de lot du produit afin de conserver la traçabilité entre le patient et le lot du produit.

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

Maladie de von Willebrand

Lorsqu'il utilise des concentrés de FVW contenant du 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 FVW contenant du FVIII, les taux plasmatiques de FVIII:C doivent être surveillés pour éviter un taux plasmatique de FVIII:C trop élevé, susceptible d'accroître le risque d'accidents thrombotiques.

Il existe un risque d'accidents thrombotiques lorsque des concentrés de FVW contenant du FVIII sont utilisés, 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 thrombo-embolie veineuse doit être mise en place, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients atteints de la maladie de von Willebrand, particulièrement de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FVW. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le FVW:RCo ne sont pas atteints, ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec des doses appropriées, un test biologique adapté doit être réalisé pour déterminer si un inhibiteur du FVW est présent. Chez les patients présentant des concentrations élevées d'inhibiteurs, le traitement par le FVW 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

Hypersensibilité

EQWILATE peut causer des réactions d'hypersensibilité de type allergique. Le médicament contient des traces de protéines humaines autres que le FVIII. Si les 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 médical standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

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 coagulante 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 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

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

Ce médicament contient jusqu'à 2,55 mmol de sodium (58,7 mg) par flacon d'EQWILATE 500. Cette information est à prendre en considération chez les patients ayant un régime contrôlé en sel.

Ce médicament contient jusqu'à 5,1 mmol de sodium (117,3 mg) par flacon de EQWILATE 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII, poudre et solvant pour solution injectable. Cette information est à prendre en considération chez les patients ayant un régime contrôlé en sel.

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

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le FVW/FVIII.

Maladie de von Willebrand

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation d'EQWILATE pendant la grossesse ou l'allaitement.

EQWILATE ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue chez les femmes présentant un déficit en FVW, 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, il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation d'EQWILATE pendant la grossesse et l'allaitement. Aussi, EQWILATE ne doit être administré qu'en cas de nécessité 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

EQWILATE 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 comprendre œdème de Quincke, sensation de brûlure et de piquûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, réactions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été rarement observées, et peuvent dans certains cas évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire un état de choc). A de rares occasions, de la fièvre a été observée.

Maladie de von Willebrand

Les patients atteints de la maladie de von Willebrand, particulièrement les patients de type 3, peuvent très rarement développer des anticorps neutralisants du FVW. 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 les maladies hémorragiques (hémophilie, maladie de Willebrand, ...).

A ce jour, aucun cas d'inhibiteur du facteur von Willebrand n'a été rapporté des études cliniques ni de l'expérience post-marketing pour EQWILATE.

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

Chez les patients recevant des concentrés de FVW contenant du 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 EQWILATE. 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 présenté ci-dessous est fondé sur la classification système-organe MedDRA (SOC et niveau Terme préféré).

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).

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Peu fréquent
	Choc anaphylactique	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)* Très fréquent (PUP)*
	Inhibition du FVW	Très rare

* 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).

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 symptôme lié à un surdosage avec le FVW ou le FVIII 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 von Willebrand

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

L'administration de FVW permet la correction des anomalies de l'hémostase présentes chez les patients souffrant d'un déficit en FVW, à deux niveaux :

- Le FVW 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 FVW produit une correction retardée du déficit associé en FVIII. Administré par voie intraveineuse, le FVW se lie au FVIII endogène (qui est produit normalement par le patient) et, en stabilisant ce facteur, réduit sa dégradation rapide. Pour ces raisons, l'administration de FVW pur (concentré de FVW présentant un faible taux de FVIII) permet de normaliser le taux de FVIII:C dans un deuxième temps après la première perfusion. L'administration de concentrés de FVW contenant du FVIII permet de normaliser le taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

Outre son rôle protecteur vis-à-vis du FVIII, le FVW 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 FVIII/FVW est constitué de deux molécules (FVIII et FVW) ayant deux fonctions physiologiques différentes. Injecté à un patient hémophile, le FVIII se lie au FVW dans la circulation du patient. Le FVIII activé (FVIIIa) agit en tant que cofacteur du facteur IX activé (FIXa), en accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé (FXa). Le FXa 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 FVIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en ce facteur et une correction des risques hémorragiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Maladie de von Willebrand

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

Les résultats suivants ont été observés, sur la base d'une méta-analyse de 3 études pharmacocinétiques ayant inclus 24 patients évaluable présentant tous les types de FVW.

Paramètre	Tous types VWD					VWD type 1					VWD type 2					VWD type 3				
	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.	N	Moy.	SD	Min.	Max.
Récupération (%/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
ASC (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
TRM(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
Clairance (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

ASC : Aire sous la courbe ; TRM : Temps de résidence moyen dans l'organisme

Hémophilie A

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

Le FVIII:C 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 plasmatique 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 chromogénique, détermination à double mesure) :

Paramètre	Visite initiale		Visite à 6 mois	
	Moy.	SD	Moy.	SD
Récupération %/UI/kg	FVIII:C 2,27	1,20	FVIII:C 2,26	1,19
ASCnorm % * 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
TRM (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

ASC : Aire sous la courbe ; TRM : Temps de résidence moyen ; SD : Déviation standard

5.3. Données de sécurité préclinique

Les FVW et FVIII d'EQWILATE sont des constituants normaux du plasma humain et agissent comme les FVW 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 doivent être utilisés car le traitement peut ne pas être efficace en raison de l'adsorption des FVIII et FVW sur la surface interne de certains matériels pour 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, la durée de conservation est de 2 mois, à partir du moment où le produit a été retiré du réfrigérateur pour la première fois. 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

EQWILATE 500 UI FVW / 500 UI FVIII

Un emballage contient :

- 1 flacon de poudre en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et scellé par un capuchon amovible.
- 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 bromobutyle) et scellé par un capuchon amovible.
- 1 emballage avec des dispositifs médicaux (1 seringue jetable, 1 dispositif de transfert Mix2Vial™, 1 dispositif de perfusion)
- 2 compresses imbibées d'alcool

EQWILATE 1000 UI FVW / 1000 UI FVIII

Un emballage contient :

- 1 flacon de poudre en verre de type 1, fermé par un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et scellé par un capuchon amovible
- 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 bromobutyle) et scellé par un capuchon amovible
- 1 emballage avec des dispositifs médicaux (1 seringue jetable, 1 dispositif de transfert Mix2Vial™, 1 dispositif de perfusion).
- 2 compresses imbibées d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Veuillez lire toutes les instructions et les respecter soigneusement !

Ne pas utiliser EQWILATE après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.

Pendant la procédure décrite ci-dessous, la stérilité doit être maintenue !

La solution présente dans la seringue doit être limpide ou d'un brillant légèrement nacré. N'injectez pas de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Utiliser immédiatement la solution préparée afin de prévenir toute contamination microbienne.

N'utiliser que la trousse d'injection 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:

Ne pas utiliser le produit directement après sa sortie du réfrigérateur. Amener le solvant et la poudre contenus dans les flacons fermés à température ambiante.

Retirer les capuchons amovibles des deux flacons et nettoyer les bouchons en caoutchouc avec l'une des compresses imbibées d'alcool fournies.

Le Mix2vial™ est représenté à la Fig. 1. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le Mix2vial™ et le retourner. Placer la partie bleue du Mix2vial™ sur le dessus du flacon de solvant et appuyer fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche (Fig. 2 + 3).

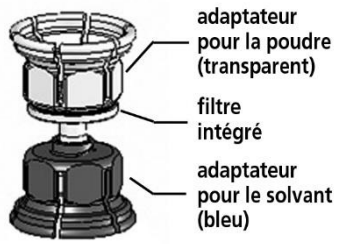


Fig. 1

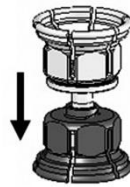


Fig. 2



Fig. 3

Placer le flacon de poudre sur une surface plane et le tenir fermement.

Prendre le flacon de solvant avec le Mix2vial™ fixé et le retourner. Placer la partie transparente sur le dessus du flacon de poudre et appuyer fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche

(Fig. 4). Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.



Fig. 4

Les deux flacons toujours fixés, agiter 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 Mix2vial™ en deux parties (Fig. 5). La mousse va disparaître.

Éliminer le flacon de solvant vide avec la partie bleue du Mix2vial™.



Fig. 5

Instructions pour l'injection:

À titre de précaution, le pouls doit être mesuré avant et pendant l'injection. S'il se produit une forte augmentation de la fréquence cardiaque, réduire la vitesse d'injection ou interrompre l'administration pendant un court moment.

Fixer la seringue à la partie transparente du Mix2vial™. Retourner le flacon et prélever la solution dans la seringue (Fig. 6).

La solution présente dans la seringue doit être limpide ou d'un brillant légèrement nacré.

Dès que la solution a été transférée, tenir fermement le piston de la seringue (en la tenant tournée vers le bas) et retirer la seringue du Mix2vial™ (Fig. 7). Eliminer le Mix2vial™ et le flacon vide

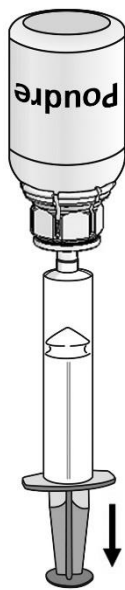


Fig. 6

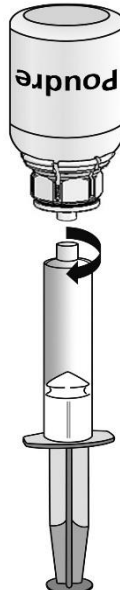


Fig. 7

Nettoyer le site d'injection choisi avec l'une des compresses imbibées d'alcool fournies.

Fixer l'aiguille pour injection fournie à la seringue.

Introduire l'aiguille pour injection dans la veine choisie. Si un garrot a été utilisé pour rendre la veine plus facile à voir, ce garrot doit être relâché avant de commencer à injecter EQWILATE.

Du sang ne doit pas pénétrer dans la seringue, en raison du risque de formation de caillots de fibrine.

Injecter la solution dans la veine lentement, pas plus vite que 2 à 3 ml par minute.

Si plus qu'un flacon d'EQWILATE est utilisé pour un traitement, la même aiguille pour injection et la même seringue peuvent être réutilisées. Le Mix2vial™ est réservé à un usage unique.

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

OCTAPharma FRANCE
62 BIS, AVENUE ANDRÉ MORIZET
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
FRANCE

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

- 34009 550 450 5 2: poudre en flacon (verre de type I) + 5 mL de solvant (5 mL d'eau pour préparations injectables avec 0,1% de polysorbate 80) en flacon (verre de type I) avec dispositifs médicaux. Boîte de 1.

- 34009 550 450 6 9 : poudre en flacon (verre de type I) + 10 mL de solvant (10 mL d'eau pour préparations injectables avec 0,1% de polysorbate 80) en flacon (verre de type I) avec dispositifs médicaux. Boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 23 novembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/10/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Le dossier de demande d'agrément aux Collectivités est en cours d'évaluation.