

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT****wilate®**

Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII)

Poudre et diluant pour la solution d'injection
500 UI de FvW et 500 UI de FVIII reconstitués avec 5 ml de diluant
1000 UI de FvW et 1000 UI de FVIII reconstitués avec 10 ml de diluant

injection intraveineuse

Norme réglementaire

Code ATC: B02BD06 D68.0

Facteurs de coagulation sanguine antihémorragiques

Fabriqué par:
Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
A-1100 Vienne, Autriche

Fabriqué pour:
Octapharma Canada, Inc.
1000-25 King St W
Toronto, ON M5L 1G1, Canada

Date d'approbation initiale:
04 OCT 2006

Date de révision:
06 JUN 2025

Numéro de contrôle de la présentation: 293532

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2024/01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2024/01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	2024/06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	2024/12

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 10	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16

8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observées dans le essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques ...	18
8.4	Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3	Interactions médicament-comportement	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		25
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	25
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.1	Essais cliniques par indication	27
	Hémophilie A	27
	Maladie de von Willebrand (MvW)	31
14.3	Immunogénicité	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		40

wilate® 500/1000

Facteur von Willebrand humain et facteur de coagulation humain VIII pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**1 INDICATIONS****Hémophilie A**

wilate® est indiqué pour:

- Le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital ou acquis en FVIII) et la prévention et le traitement des hémorragies lors d'interventions chirurgicales mineures.

Des essais cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de wilate® lors d'interventions chirurgicales majeures sont menés actuellement. Par conséquent, les données actuelles sont limitées pour ce qui est d'évaluer ou d'établir des recommandations sur la posologie. C'est pourquoi, dans les cas d'interventions chirurgicales majeures, il est indispensable de surveiller de façon précise le traitement de substitution au moyen de l'analyse de la coagulation (FVIII:C).

Maladie de von Willebrand (MvW)

wilate® est indiqué pour:

- Le traitement et la prophylaxie des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la MvW, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement par DDAVP (1-désamino-8-d-arginine vasopressine/desmopressine) est inefficace ou contre-indiqué.

Il existe peu de données cliniques sur le contrôle des hémorragies spontanées graves (veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- La prophylaxie et le traitement des hémorragies lors ou après des interventions chirurgicales (veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants**Enfants (âgés de 12 à 17 ans):**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de wilate® dans la population pédiatrique atteinte d'hémophilie A ou de la MvW ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. (Veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#))

Enfants (âgés de moins de 12 ans):

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de wilate® dans la population pédiatrique atteinte de la MvW ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de moins de 12 ans ni pour les patients non précédemment traités (PNPT) atteignent d'hémophilie A; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Indication chirurgicale chez les enfants (âgés de moins de 18 ans)

Les données d'efficacité relatives à l'indication chirurgicale chez les enfants sont limitées. Les essais cliniques incluent un total de 5 interventions chirurgicales majeures chez 5 enfants (1 – 15 ans). Deux d'entre eux étaient des patients atteints de la MvW de type 1, un patient de la MvW de type 2 et deux patients de la MvW de type 3.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (âgés de plus de 65 ans):

Même si certains patients ayant participé aux études portant sur wilate® étaient âgés de plus de 65 ans, aucune analyse appropriée du sous-groupe n'a été réalisée, ce qui explique l'absence de données concernant l'utilisation de wilate® pour la population gériatrique jusqu'à présent (veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

wilate® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le médecin doit discuter avec son patient des risques et des bienfaits de ce produit avant de lui prescrire ou le lui administrer (veuillez vous reporter à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – Généralités).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Après 24 à 48 heures de traitement, la réduction des doses et/ou l'augmentation de l'intervalle entre les doses devrait être envisagé afin d'éviter une élévation excessive du FVIII:C.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement devrait être commencé sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de troubles de coagulation.

Le nombre d'unités de FVIII et de FvW:RCo administrées est exprimé en UI en lien avec la norme actuelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur les produits FVIII et FvW:RCo. L'activité du FVIII et du FvW:RCo dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (conformément aux normes internationales pour FVIII et FvW:RCo dans le plasma).

Hémophilie A

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité de la déficience en FVIII, du site et de l'étendue de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Une UI d'activité FVIII équivaut à la quantité de FVIII dans 1 ml de plasma humain normal.

Le calcul de la posologie requise du FVIII est basée sur la découverte empirique selon laquelle 1 UI FVIII:C/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1.5 à 2 % de son activité normale. La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante:

UI requises = Poids corporel (kg) x augmentation souhaitée de FVIII (%) x 0.5 UI/kg

La quantité à administrer et la fréquence d'administration devraient toujours viser l'efficacité clinique dans les cas individuels. Le [Tableau 1](#) suivant peut être utilisé comme guide de posologie lors d'hémorragies et d'interventions chirurgicales chez les patients adultes et les enfants de plus de 6 ans.

Dans les cas d'épisodes hémorragiques suivants, le FVIII:C ne devrait pas descendre sous le taux plasmatique indiqué dans la période correspondante.

Tableau 1 Hémophilie A - Plan de traitement pour hémorragies et interventions chirurgicales

Degré de l'hémorragie/ type d'intervention chirurgicale	Taux de FVIII requis (%) (UI/dl)	Posologie (heures)/ durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémorragie légère: hémarthrose précoce, hémorragie musculaire, hémorragie nasale, hémorragie buccale et autres blessures mineures	20 – 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins une journée, jusqu'à résolution de l'hémorragie indiqué par le soulagement de la douleur ou la guérison.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 ou 4 jours ou plus, jusqu'au soulagement de la douleur et à la disparition de l'incapacité.
Hémorragie constituant un danger de mort: hémorragie cérébrale, traumatisme contondant sans siège d'hémorragie visible, hémorragie abdominale grave, hémorragie interne, hémorragie de la gorge	60 – 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à élimination de la menace.
Intervention chirurgicale		
<i>Mineure</i> Y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures, au moins une journée, jusqu'à guérison.

Degré de l'hémorragie/ type d'intervention chirurgicale	Taux de FVIII requis (%) (UI/dl)	Posologie (heures)/ durée du traitement (jours)
Majeure	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à guérison adéquate de la plaie, puis traitement pendant au moins 7 jours de plus pour maintenir l'activité du FVIII entre 30% et 60%.

FVIII = facteur de coagulation VIII; UI = unités internationales

Au cours du traitement, il est conseillé de déterminer les taux de FVIII:C appropriés pour définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. Dans les cas d'interventions chirurgicales majeures, plus particulièrement, il est indispensable de surveiller de façon précise le traitement de substitution au moyen de l'analyse de la coagulation (FVIII:C). La réponse des patients face au traitement par le FVIII peut varier, chacun atteignant différents taux de récupération *in vivo* (RIV) et présentant différentes demi-vies ($T_{1/2}$).

Prophylaxie

Pour une prophylaxie à long terme contre les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A grave, des doses d'environ 20 UI de wilate®/kg de poids corporel devraient être administrées à intervalle de 2 à 3 jours. Dans certains cas, particulièrement chez les patients plus jeunes, des intervalles plus courts entre les doses ou des doses plus fortes peuvent être nécessaires.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de wilate® chez les enfants de moins de 12 ans et les patients NPT atteints d'hémophilie A.

Maladie de Von Willebrand

Selon les résultats d'essais cliniques, de 20 à 60 UI FvW:RCo/kg de poids corporel sont administrées pour parvenir à une hémostase satisfaisante en cas d'hémorragie. Afin de prévenir des hémorragies lors d'interventions chirurgicales, wilate® doit être administré 1 à 2 heures avant le début de l'intervention (de 30 à 60 UI et de 40 à 60 UI FvW:RCo/kg de poids corporel en cas d'intervention chirurgicale mineure et majeure respectivement), et en cas de besoin toutes les 12 à 24 heures après l'intervention (de 40 à 60 UI FvW:RCo/kg de poids corporel pour les interventions chirurgicales mineures et majeures). Des taux de FvW:RCo supérieurs ou égaux à 60 UI/dl ($\geq 60\%$) et des taux de FVIII:C supérieurs ou égaux à 40 UI/dl ($\geq 40\%$) devraient être obtenus. La posologie devrait être adaptée en fonction de l'étendue et du site de l'hémorragie et/ou du type d'opération. Chez les patients atteints de la MvW de type 3, particulièrement les patients présentant des hémorragies intestinales, il est possible qu'une augmentation des doses soit nécessaire.

Le [Tableau 2](#) offre un aperçu des doses recommandées pour le traitement d'hémorragies et pour la prévention des hémorragies pendant et après des interventions chirurgicales. Les recommandations posologiques sont basées sur les doses effectivement administrées qui se sont avérées efficaces lors des essais cliniques portant sur MvW.

Tableau 2 Posologie de wilate® pour le traitement d'hémorragies et dans le cas d'interventions chirurgicales

Type de MvW	Indication	Posologie (UI FvW:RCo /kg de PC)
Tous les types	Hémorragie mineure*	Dose d'attaque 20 à 40 UI/kg dose d'entretien 20 à 30 UI/kg toutes les 12 à 24 heures‡
	Hémorragie majeure†	Dose d'attaque 40 à 60 UI/kg dose d'entretien 20 à 40 UI/kg toutes les 12 à 24 heures‡
Tous les types	Intervention chirurgicale mineure§	Dose d'attaque 30 à 60 UI/kg dose d'entretien 20 à 40 toutes les 12 à 24 heures
	Intervention chirurgicale majeure#	Dose d'attaque 40 à 60 UI/kg dose d'entretien 20 à 40 toutes les 12 à 24 heures

Les directives thérapeutiques s'appliquent à tous les types de MvW

* p. ex. formes légères d'épistaxis, hémorragies buccales, ménorragies

† p. ex. hémorragies gastro-intestinales, hémorragies musculaires, hémarthrose, épistaxis réfractaire grave

‡ Il est possible qu'il soit nécessaire de poursuivre le traitement pendant 3 jours maximum dans le cas d'hémorragies mineures et pendant 5 à 7 jours dans le cas d'hémorragies majeures.

§ p. ex. chirurgie dentaire pour une ou plusieurs dents à l'exclusion de l'extraction des troisièmes molaires, synovectomie à exclusion de la synovectomie du genou, procédures d'ablation en dermatologie, électrocoagulation, gastroscopie, polypectomie, CPRE.

p. ex. pose de prothèse de hanche ou de genou, traitement des hernies inguinales, adénotomie et tonsillectomie.

PC = poids corporel; ERCP = cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique; FVIII = facteur de coagulation VIII; IU = unités internationales; MvW = maladie de von Willebrand; FvW:RCo = activité du facteur de Von Willebrand (activité du cofacteur de la ristocétine)

Les doses répétées sont administrées aussi longtemps que nécessaire, en fonction du suivi régulier des résultats cliniques et de laboratoire.

Bien que la posologie puisse être déterminée à l'aide des recommandations ci-dessus, il est fortement conseillé de procéder, dans la mesure du possible, à des analyses plasmatiques adéquates en laboratoire à intervalle approprié, pour assurer l'obtention et le maintien de taux satisfaisants de FVIII:C et de FvW:RCo.

Dans le cas d'une prophylaxie à long terme contre les hémorragies chez les patients atteints de MvW, des doses de 20 à 40 UI/kg de PC doivent être administrées 2 à 3 fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée en fonction de la gravité de la MvW et de l'état et de la réponse cliniques du patient. Chez certains patients, tels que les patients présentant des hémorragies GI, il est possible que des doses plus fortes soient nécessaires.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux:

Concentration	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter dans le flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par ml
500 UI	20 ml	5 ml	5 ml	100 UI/ml de FvW et 100 UI/ml de FVIII
1000 UI		10 ml	10 ml	

UI = unités internationales; FvW = facteur Von Willebrand; FVIII = facteur de coagulation VIII

La poudre doit être reconstituée avec le diluant fourni immédiatement avant l'injection. La stabilité de la solution à température ambiante a été démontrée pour une période allant jusqu'à 4 heures. Néanmoins, pour prévenir toute contamination, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement.

Instructions pour la reconstitution:

1. Réchauffer la poudre et le diluant wilate® dans les flacons fermés à la température ambiante (maximum de +37 °C). Cette température doit être maintenue lors de la reconstitution.
2. Retirer la capsule de plastique du flacon de wilate® et du flacon d'eau pour injection puis nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Retirer le couvercle de l'emballage externe du dispositif de transfert. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. S'assurer que le dispositif de transfert reste dans l'emballage externe et retourner le dispositif de transfert tout en veillant à aligner le côté des gouttes d'eau bleues avec le flacon de diluant. Pousser le dispositif de transfert tout droit et fermement vers le bas jusqu'à ce que la partie bleue se verrouille en place. Ne pas effectuer de rotation pendant la fixation. Tout en tenant bien le flacon de diluant, retirer avec soin l'emballage externe du dispositif de transfert en faisant bien attention de laisser le dispositif de transfert attaché fermement au flacon d'eau pour injection.
4. En tenant fermement le flacon de wilate® sur une surface plane, retourner rapidement le flacon de diluant (qui est attaché au dispositif de transfert). Placer la partie blanche du dispositif de transfert sur le flacon de wilate® et appuyer vers le bas jusqu'à qu'elle se verrouille en place. Le diluant sera aspiré dans le flacon de wilate® par succion.

Remarque:

Le dispositif de transfert doit d'abord être attaché au flacon de diluant, puis au flacon de wilate®. Si l'opération n'est pas effectuée dans cet ordre, il y a une perte de succion et le diluant ne se transfère pas. Si le diluant n'est pas complètement transféré dans le flacon de wilate® pendant la procédure, contactez votre représentant Octapharma.

5. Les deux flacons toujours attachés, faire tourner le flacon de wilate® (délicatement pour ne pas introduire de bulles) pour s'assurer que le produit est complètement dissous, ce qui donne une solution claire ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune. Une fois le contenu du flacon de wilate® dissout, bien tenir à la fois la partie blanche et la partie bleue du dispositif de transfert. Dévisser le dispositif de transfert en deux pièces séparées avec les flacons toujours attachés et jeter le flacon de diluant vide et la partie bleue du dispositif de transfert.

Instructions pour l'injection:

En tant que mesure préventive, le rythme cardiaque des patients devrait être mesuré avant et pendant l'injection. Si une hausse marquée du pouls survient, la vitesse d'injection doit être réduite ou l'administration doit être interrompue.

1. Attacher une seringue en plastique jetable stérile à la partie blanche du dispositif de transfert. Retourner l'installation et aspirer le wilate[®] reconstitué dans la seringue.
2. Une fois la solution de wilate[®] transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en la maintenant face vers le bas) et détacher le dispositif de transfert de la seringue. Jeter le dispositif de transfert (la partie de plastique blanche) et le flacon vide de wilate[®].
3. Nettoyer le site d'injection prévu à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
4. Fixer une aiguille à perfusion appropriée à la seringue.
5. Injecter la solution par voie intraveineuse à une vitesse lente de 2 à 3 ml/minute.

Incompatibilités

wilate[®] ne devrait pas être mélangé à d'autres produits médicamenteux ou administré en même temps que d'autres préparations intraveineuses à l'aide du même ensemble de perfusion.

4.4 Administration

wilate[®] est administré par perfusion intraveineuse.

4.5 Dose oubliée

Si un patient en traitement prophylactique oublie une dose, celle-ci devrait être prise le plus tôt possible, et le traitement devrait se poursuivre normalement. Si une dose a été sautée, la dose suivante ne doit pas être doublée.

Dans la circonstance peu probable où un patient présentant une hémorragie active oublie une dose, il conviendra peut-être d'adapter la dose suivante en fonction de l'étendue de l'hémorragie et de l'état clinique du patient.

5 SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage avec les FvW et FVIII humains n'a été signalé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du

produit fourni.

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie intraveineuse	Poudre et diluant pour la solution d'injection/ 500 UI/1000 UI de FvW et 500 UI/1000 UI de FVIII par flacon	Poudre: Chlorure de calcium Glycine Chlorure de sodium Citrates de sodium Sucrose Diluant: Eau pour injection avec 0.1 % de polysorbate 80

FVIII = facteur de coagulation VIII; UI = unités internationales; FvW = facteur von Willebrand

wilate® est un concentré dérivé du plasma, stable et hautement purifié de facteur von Willebrand humain (FvW) et de facteur de coagulation humain VIII (FVIII) actifs lyophilisés. Il est préparé à partir de cryoprécipité. Veuillez consulter également la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#). wilate® est fourni sous forme de poudre pour reconstitution et injection par voie intraveineuse.

Les produits médicamenteux contenus dans chaque flacon renferment 500 UI/1000 UI de FvW et de 500 UI/1000 UI de FVIII préparés à partir de plasma humain pour fractionnement.

Diluant: 5 ml/10 ml d'eau pour injection avec 0.1 % de polysorbate 80.

La solution reconstituée, qui est préparée avec le diluant fourni, contient 100 UI/ml de FvW et 100 UI/ml de FVIII.

La détermination de la puissance du FvW requiert l'évaluation de la puissance du cofacteur de la ristocétine (FvW:RCo) en fonction de la « norme internationale pour le concentré de facteur von Willebrand » actuelle. La puissance du FVIII (FVIII:C) est déterminée en fonction de la « norme internationale pour le concentré de facteur de coagulation humain VIII » actuelle.

L'activité spécifique de wilate® est ≥ 60 UI de FvW:RCo/mg et ≥ 60 UI de FVIII:C/mg de la protéine totale.

wilate® est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales. Deux étapes efficaces d'inactivation virale, conformément à la norme actuelle, offrent une assurance significative de l'innocuité virale. Elles consistent en une étape d'inactivation virale par solvant/détergent (S/D) et un traitement à la chaleur sèche dans le récipient final à plus de 100 °C pendant 120 minutes. L'efficacité de ces deux étapes d'inactivation virale a été validée conformément aux recommandations internationales (Veuillez vous reporter à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le plasma utilisé pour wilate® proviendra de centres de collecte inspectés par les autorités sanitaires nationales et vérifiés par Octapharma. Ce plasma est couramment testé afin de

dépister la présence du parvovirus B19 par technique de PCR (réaction en chaînes de la polymérase) dans des minibassins.

Nature et contenu du récipient

Poudre et diluant pour la solution d'injection.

Formats de l'emballage:

wilate® 500 dans 5 ml

1 lot contient:

- 1 flacon de poudre
- 1 flacon contenant le diluant (5 ml d'eau pour injection avec 0.1 % de polysorbate 80)
- 1 dispositif de transfert (Nextaro®) avec filtre intégré.

wilate® 1000 dans 10 ml

1 lot contient:

- 1 flacon de poudre
- 1 flacon contenant le diluant (10 ml d'eau pour injection avec 0.1 % de polysorbate 80)
- 1 dispositif de transfert (Nextaro®) avec filtre intégré.

Les composants compris dans l'emballage du wilate® ne contiennent pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus pouvant causer des maladies. Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de produits médicamenteux préparés à partir de plasma ou de sang humain comprennent la sélection rigoureuse des donneurs, le dépistage des différents marqueurs d'infections dans les dons individuels et les bassins de plasma. Malgré tout, lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Ce risque s'applique aussi à des virus inconnus ou émergents ainsi qu'à d'autres agents pathogènes. Comme avec les autres produits sanguins, wilate® est susceptible de transmettre des agents viraux contenus dans le sang et, en théorie, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Les mesures prises sont considérées comme étant efficaces contre les 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 contre des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) (). Le parvovirus B19 est actuellement difficile à éliminer et à inactiver. L'infection au parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes atteintes d'immunodéficience ou qui dépendent fortement de l'érythropoïèse en raison de la durée de vie réduite des globules rouges (p. ex. chez les patients atteints d'anémie hémolytique). Lors des essais cliniques portant sur wilate®, des résultats de tests de dépistage du parvovirus B19 sont devenus positifs chez certains patients. Aucun de ces patients n'a présenté de symptômes cliniques. Il a été impossible d'exclure que la séroconversion à un titre positif pour le parvovirus B19 s'était opérée à la suite du traitement ou d'une infection acquise dans la communauté. (Veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#))

Le plasma utilisé pour wilate® proviendra de centres de collecte inspectés par les autorités sanitaires nationales et vérifiés par Octapharma. Ce plasma est couramment testé afin de dépister la présence du parvovirus B19 par technique de PCR (réaction en chaînes de la polymérase) dans des minibassins.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom du patient et le numéro de lot de fabrication du produit à chaque administration de wilate® à un patient afin de garder un lien entre ce dernier et le lot du produit.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) devrait être envisagée pour les patients recevant des perfusions régulières et répétées de wilate®.

Cardiovasculaire

Des événements thromboemboliques peuvent survenir chez les patients atteints de MvW et de HA recevant un traitement de substitution du FvW/FVIII, particulièrement chez les patients à risque de thrombose. La prudence est de mise, tout comme la prise de mesures appropriées chez tous les patients atteints de MvW et de HA recevant un traitement de substitution du FvW/FVIII, notamment lorsque ces patients présentent des risques thromboemboliques supplémentaires. À ce jour, aucun événement thromboembolique n'a été observé lors des essais cliniques portant sur wilate®.

Immunitaire

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FVIII est une complication connue dans la prise en charge des personnes atteintes d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont généralement des immunoglobulines (IgG) dirigées contre l'activité procoagulante du FVIII et quantifiées en unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma au moyen de l'épreuve modifiée. Le risque de développer des inhibiteurs est lié à l'exposition aux FVIII anti-hémophiliques, le risque étant plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Plus rarement, des inhibiteurs peuvent se développer après les 100 premiers jours d'exposition. Les patients traités par FVIII devraient être suivis attentivement afin de détecter le développement éventuel d'inhibiteurs au moyen d'une observation clinique appropriée et de tests en laboratoire. Si de tels inhibiteurs se développent, la maladie se manifestera sous forme d'une réponse clinique inadéquate. Le suivi de tels patients devrait être assuré par des médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge de patients atteints de troubles hémostatiques.

Les données issues d'un essai clinique portant sur l'utilisation de wilate® chez des patients NPT sont limitées. Selon des données publiées précédemment concernant des patients NPT atteints d'hémophilie A grave et traités au moyen d'autres concentrés, le taux de développement des inhibiteurs du FVIII se situe entre 25 et 40 %. Lors d'un essai clinique impliquant 28 patients NPT traités par wilate®, 3 patients ont développé des inhibiteurs persistants du FVIII avec des doses supérieures à 5 BU/ml; 3 patients ont développé des inhibiteurs du FVIII temporaires à faible titre; et deux patients ont développé un inhibiteur à faible titre une seule fois, sachant qu'aucun contrôle n'a été réalisé par la suite.

Chez les patients ayant été préalablement traités (PT), les données sont insuffisantes pour estimer le taux de développement d'inhibiteurs chez les patients entamant un traitement par wilate®. Les données publiées et fondées sur les traitements au moyen d'autres produits de substitution du FVIII estiment que le taux de développement d'inhibiteurs se situe entre 2 à 3 %. Les données d'essais en cours et à venir portant sur wilate® ainsi que les évaluations postcommercialisation fourniront des renseignements plus précis sur le taux de développement d'inhibiteurs associé au passage à un traitement par wilate®.

Les patients atteints de la MvW, notamment les personnes présentant le type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FvW. Si les taux de l'activité du cofacteur de la ristocétine attendus ne sont pas atteints, ou si les hémorragies ne sont pas maîtrisées par une dose appropriée, une analyse adéquate devrait être réalisée pour déterminer la présence d'un inhibiteur du FvW. Chez les patients présentant un taux élevé d'inhibiteurs, le traitement de substitution par FvW peut s'avérer inefficace, auquel cas il convient de considérer d'autres options thérapeutiques. Lors des 3 essais cliniques portant sur le traitement par wilate® de 68 patients atteints de MvW, comprenant des essais spécifiques pour les inhibiteurs du FVIII, et lors des 5 autres études sur la MvW, le développement d'inhibiteurs du FvW n'a pas été observé.

(Veuillez également vous reporter à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il convient de surveiller l'apparition éventuelle d'inhibiteurs du FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A traités par FVIII. Si les taux d'activité plasmatique du FVIII attendus ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée par une dose appropriée, une épreuve doit être effectuée (test Bethesda) pour déterminer si des inhibiteurs du FVIII sont présents. Chez les patients présentant un taux d'inhibiteurs élevé, le traitement par FVIII peut s'avérer inefficace et d'autres options thérapeutiques devraient être considérées. La prise en charge de tels patients doit être assurée par des médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge de patients atteints de troubles hémostatiques.

Considérations péri-opératoires

Veuillez vous reporter à la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour les instructions sur la prévention d'hémorragie en cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme grave.

Sensibilité/résistance

Comme pour tous les produits protéiques administrés par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité allergique sont possibles. Les patients doivent être suivis de près et observés attentivement pour détecter tout symptôme au cours de la période de perfusion.

Les patients devraient être informés des signes avant-coureurs des réactions d'hypersensibilité (urticaire localisée ou généralisée, sensation d'oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie, entre autres). Si des symptômes d'allergie apparaissent, les patients doivent immédiatement interrompre la prise du médicament et contacter leur médecin. Si un patient développe des inhibiteurs du FVIII, la maladie se manifestera sous forme d'une réponse clinique inadéquate. De tels anticorps peuvent créer un précipité et se développer parallèlement à des réactions anaphylactiques. Par conséquent, les patients qui font une réaction anaphylactique devraient être testés afin de déterminer la présence éventuelle d'inhibiteurs.

En cas de choc, les normes thérapeutiques en vigueur pour le traitement des chocs anaphylactiques doivent être observées.

Peau

Veuillez vous reporter à la section [Sensibilité/résistance](#) ci-dessus.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée concernant le FvW/FVIII.

Étant donné la rareté des cas d'hémophilie A chez les femmes, aucune donnée relative au traitement pendant la grossesse n'est disponible. Par conséquent, wilate® ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué.

Le wilate® a fait l'objet d'une étude chez 4 patientes atteintes de la MvW (3 de type 3 et 1 de type 2B) au cours du travail et de l'accouchement dans le cadre d'un essai clinique. Deux patientes ont accouché par voie vaginale (type 3) et 2 par césarienne (type 3/type 2B). Aucun événement n'a été constaté au cours de cette étude.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le wilate® passe dans le lait maternel. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, il convient de faire preuve de vigilance lorsque le wilate® est administré à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de moins de 12 ans): Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de wilate® chez les enfants de moins de 12 ans et les patients NPT atteints

d'hémophilie A. Des études ont été menées chez des enfants atteints de la MvW. Elles démontrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre le traitement recommandé aux adultes et celui que l'on recommande à ce groupe de patients (Veuillez vous reporter à la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Même si certains patients ayant participé aux études sur wilate® étaient âgés de plus de 65 ans, aucune analyse appropriée du sous-groupe n'a été réalisée, ce qui explique l'absence de données concernant l'utilisation de wilate® pour la population gériatrique jusqu'à présent.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a rarement observé des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (parmi lesquelles l'œdème de Quincke, des sensations de brûlure et de piqure au site de la perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, érythème, prurit, éruption cutanée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, douleurs thoraciques, dyspnée, picotements, vomissements, respiration sifflante). Dans quelques cas, ces réactions peuvent évoluer en une réaction anaphylactique grave (y compris le choc).

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FVIII. Si de tels inhibiteurs se développent, la maladie se manifestera sous forme d'une réponse clinique insuffisante. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Selon des données déjà publiées concernant des patients NPT atteints d'hémophilie A grave traités au moyen d'autres concentrés, le taux de développement d'inhibiteurs se situerait entre 25 et 40 %.

Chez les patients PT, les données sont insuffisantes pour estimer le taux de développement d'inhibiteurs chez les patients entamant un traitement par wilate®. Les données publiées et fondées sur les traitements au moyen d'autres produits de FVIII estiment que le taux de développement d'inhibiteurs se situe entre 2 à 3 %. Les données d'études en cours et à venir sur le wilate® ainsi que les évaluations postcommercialisation fourniront des renseignements plus précis sur le taux de développement d'inhibiteurs associé au passage à un traitement par wilate®.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent, dès lors, ne pas correspondre aux taux réels et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier les effets indésirables associés à un médicament et les taux approximatifs d'effets indésirables survenant en situation réelle.

MvW et hémophilie A

Les données disponibles concernant l'innocuité de wilate® comprennent des données résultant de 6 essais cliniques réalisés auprès de patients atteints d'hémophilie A et de 9 essais cliniques auprès de patients atteints de la MvW et sont résumées dans cette section. Au total pour ces 15 études, 310 patients individuels (110 patients atteints d'hémophilie et 200 patients atteints de la MvW) ont reçu un traitement par wilate® représentant environ 27.5 millions d'UI issues de 95 lots différents, ce qui correspond à plus ou moins 16 425 jours d'exposition. La fréquence des effets indésirables estimés comme étant liés au traitement par wilate® est présentée dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4 Fréquence des effets indésirables associés au traitement* par classe de système ou d'organe (toutes études confondues)

Classe primaire par système et organe de MEDDRA	Effet indésirable (Terme privilégié par MedDRA)	Nombre d'événements	Taux des effets indésirables (en % des patients)†	Catégorie de fréquence‡
Toutes classes confondues	Nombre total d'événements	40	12.9	
Investigations	Nombre total d'événements	20	6.5	Fréquent
	Test sérologique du parvovirus b19 positif	19	6.1	Fréquent
	Hypotension	1	0.3	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Nombre total d'événements	9	2.9	Fréquent
	Inhibition du facteur VIII	8	2.6	Fréquent
	Anémie	1	0.3	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Nombre total d'événements	7	2.3	Fréquent
	Étourdissements	3	1.0	Fréquent
	Céphalées	2	0.6	Peu fréquent
	Dysgeusie	1	0.3	Peu fréquent
	Somnolence	1	0.3	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Nombre total d'événements	6	1.9	Fréquent
	Fièvre	2	0.6	Peu fréquent
	Angoisse thoracique	2	0.6	Peu fréquent
	Sensation de chaleur	1	0.3	Peu fréquent
	Prurit au site d'injection	1	0.3	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nombre total d'événements	3	1.0	Fréquent
	Inconfort abdominal	1	0.3	Peu fréquent

wilate®

Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII)

Page 17 of 45

Classe primaire par système et organe de MEDDRA	Effet indésirable (Terme privilégié par MedDRA)	Nombre d'événements	Taux des effets indésirables (en % des patients)†	Catégorie de fréquence‡
	Nausée	1	0.3	Peu fréquent
	Vomissements	1	0.3	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Nombre total d'événements	4	1.3	Fréquent
	Hypersensibilité	4	1.3	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nombre total d'événements	4	1.3	Fréquent
	Urticaire	2	0.6	Peu fréquent
	Éruptions cutanées	1	0.3	Peu fréquent
	Prurit	1	0.3	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Nombre total d'événements	1	0.3	Peu fréquent
	Vertiges	1	0.3	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Nombre total d'événements	1	0.3	Peu fréquent
	Dyspnée	1	0.3	Peu fréquent
Troubles vasculaires	Nombre total d'événements	1	0.3	Peu fréquent
	Hypertension	1	0.3	Peu fréquent

* Tout effet indésirable estimé comme étant probablement ou potentiellement lié

† Le calcul des taux repose sur un nombre total de 310 patients, dont 1 patient atteint d'hémophilie A et 2 de la MvW ont été inclus mais non traités, au cours des 15 essais.

‡ Les fréquences ont été évaluées d'après la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

MedDRA = dictionnaire médical des activités de réglementation.

Des résultats du test de dépistage du parvovirus B19 sont devenus positifs lors de 4 essais cliniques consacrés à wilate® (TMAE-103, -104 et -106 et WIL-14) sur une période d'étude totale de 5.3 ans. Aucun des patients présentant un résultat positif au test de dépistage du parvovirus B19 n'a développé de symptômes cliniques. D'autres patients ayant reçu des échantillons du même lot ont obtenu des résultats négatifs. Il a été impossible d'exclure que la séroconversion de parvovirus B19 s'était opérée à la suite du traitement ou d'une infection acquise dans la communauté.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sur les 22 effets indésirables énumérés dans le [Tableau 4](#) ci-dessus, la majorité (18/22) a été observée chez $< 1\%$ des patients, à savoir chez 1 ou 2 patients, pour les 15 essais cliniques.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Des évaluations standard en laboratoire clinique ont été réalisées pour toutes les études. Aucun problème en particulier n'a été soulevé pour l'ensemble des paramètres de laboratoire dans les différentes études.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants, observés après la mise sur le marché, ont été rapportés pour wilate® en plus des effets identifiés dans les études cliniques : inhibition du facteur von Willebrand, toux, douleurs abdominales, douleurs dorsales et fièvre.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser ou faire l'usage de machines n'a été observé.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucun problème en particulier n'a été soulevé pour l'ensemble des paramètres de laboratoire dans les différentes études.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FvW est une protéine polymérique avec deux fonctions clés. C'est une molécule adhésive qui médie la liaison entre les plaquettes et les tissus sous-endothéliaux lésés. C'est aussi une protéine porteuse impliquée dans le transport et la stabilisation de FVIII. Les patients atteints de

la MvW ont un déficit ou une anomalie de FvW. Une baisse de la concentration de FvW dans la circulation sanguine entraîne une faible activité de FVIII et une fonction anormale des plaquettes, car celles-ci ne peuvent plus adhérer aux tissus sous-endothéliaux. Il peut en résulter une hémorragie excessive.

Dans le plasma humain, FvW/FVIII circule en tant que complexe protéique consistant en une petite protéine FVIII qui est liée de façon non covalente à une protéine FvW porteuse plus grosse. Le FVIII est impliqué dans la voie intrinsèque de la coagulation sanguine, fonctionnant en tant que cofacteur de l'activation médiée du facteur X (FX) par le facteur IXa (FIXa). Les patients atteints d'hémophilie A ont un déficit en FVIII et sont par conséquent prédisposés à des épisodes hémorragiques récurrents.

Les facteurs de coagulation FvW et FVIII de wilate® sont des constituants normaux du plasma humain et agissent comme des FvW et FVIII endogènes. Par conséquent, wilate® est une option de traitement adaptée pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.

10.2 Pharmacodynamie

Le complexe FvW/FVIII consiste en deux molécules (FvW et FVIII) présentant des fonctions physiologiques différentes. Une fois perfusé au patient hémophile, FVIII se lie à FvW dans la circulation du patient. FVIII activé (FVIIIa) agit en tant que cofacteur pour le FIXa, accélérant la conversion du FX en FX activé (FXa). Le FXa transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme alors le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former.

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe dû à des taux réduits de FVIII:C. Elle entraîne des saignements abondants dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution permet d'augmenter le taux plasmatique du FVIII et, de ce fait, de corriger temporairement la déficience en facteur VIII et les risques hémorragiques.

En plus de son rôle de protéine protectrice de FVIII, FvW médie l'adhérence des plaquettes aux sites de lésions vasculaires et joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Le FvW assume trois fonctions biologiques: il sert de vecteur du procoagulant FVIII et le protège de la protéolyse in vivo, il médie l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium du vaisseau sanguin lésé, et il médie l'agrégation plaquettaire.

Le FvW circule dans le sang sous la forme d'une série de polymères de taille variable (de 500 à 20 000 kDa). wilate® est une préparation à base de FvW contenant également FVIII. Elle est composée des polymères à masse moléculaire faible, moyenne et élevée et d'une structure polymérique triple intacte. Dans les échantillons de patients in vivo, wilate® a présenté des profils polymériques similaires et des taux légèrement diminués de polymères à masse moléculaire élevée par rapport au plasma de contrôle.

L'administration de produits à base de FvW permet de rétablir l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium à l'endroit de la lésion vasculaire et l'agrégation plaquettaire en favorisant l'hémostase primaire. Cet effet se produit immédiatement, contrairement à la correction induite par le FvW de la déficience en le FVIII associée, qui se produit plus tard et progressivement.

Administré par voie intraveineuse, le FvW se lie au facteur FVIII endogène généré par le patient en temps normal. Grâce à la stabilisation de ce facteur, il l'empêche de se dégrader rapidement. L'administration d'une préparation à base de FvW contenant également le FVIII telle que wilate® permet de restaurer immédiatement un taux plasmatique normal de FVIII:C.

10.3 Pharmacocinétique

Hémophilie A

Après injection intraveineuse du produit, entre deux tiers et trois quarts du FVIII restent dans le circuit sanguin. Le taux plasmatique de FVIII:C atteint devrait représenter entre 80 et 120 % du FVIII:C prévu.

La diminution de FVIII:C s'opère de manière exponentielle, en deux phases. Dans la phase initiale, la distribution entre les compartiments intravasculaires et les autres compartiments (liquides organiques) s'effectue alors qu'un $T_{1/2}$ d'élimination du plasma est de 3 à 6 heures. Dans la phase suivante, plus lente, le $T_{1/2}$ varie de 8 à 18 heures, avec une moyenne de 15 heures. Cette valeur correspond au vrai $T_{1/2}$ biologique.

Les résultats pharmacocinétiques (PC) du [Tableau 5](#) suivant ont été observés dans une étude clinique portant sur 12 patients (épreuve de coagulation en un temps, une seule mesure) après une dose unique de 40 UI/kg poids corporel en injection intraveineuse:

Tableau 5 Résultats PC de wilate® (FVIII:C) chez les patients atteints d'hémophilie A

Paramètre	Moyenne	ET
RIV %/UI/kg	2.04	1.15
SSC _{norm} % * h/UI/kg	37.8	10.0
$T_{1/2}$ (h)	14.8	3.1
TSM (h)	20.4	4.5
Clairance ml/h/kg	2.9	1.0

SSC_{norm} = surface sous la courbe normalisée selon la dose administrée; FVIII:C = activité coagulante de FVIII; RIV = récupération in-vivo; TSM = temps de séjour moyen; PC = pharmacocinétique; ET = écart-type; $T_{1/2}$ = demi-vie.

Maladie de von Willebrand

Dans les études PC portant sur la MvW, les patients atteints du type 3 constituent le groupe le plus homogène en raison de leurs taux extrêmement faibles, voire impossibles à mesurer, de FvW et de FVIII dans le sang.

Les résultats PC ont été recueillis lors d'une étude clinique pivot prospective comprenant 22 patients atteints de la MvW (de tous types) après une dose d'au moins 40 UI de FvW:RCo/kg de poids corporel en bolus intraveineux sont présentés dans le [Tableau 6](#) pour FvW:RCo et dans le [Tableau 7](#) pour FVIII:C, respectivement. Deux patients n'étaient pas évaluable pour l'analyse PC.

Tableau 6 Étude WIL-12: résultats PC (moyenne, étendue) concernant FvW:RCo

Paramètre PC	MvW type 1 (n=5)	MvW type 2 (n=9)	MvW type 3 (n=6)	Tous types de MvW (n=20)
SSC_{totale}* (h·UI/dl)	1248 914 – 2075	1110 560 – 1833	1026 610 – 1353	1119 560 – 2075
SSC_{inf}* (h·UI/dl)	1557 964 – 3338	1167 560 – 2001	1033 610 – 1315	1224 560 – 3338
C_{max}* (UI/dl)	71 61 – 79	74 39 – 97	83 72 – 103	76 39 – 103
T_{1/2} (h)	24.7 11.2 – 48.5	15.3 6.0 – 26.4	9.1 5.7 – 12.9	15.8 5.7 – 48.5
RIV (kg/dl)	1.8 1.5 – 2.0	1.8 1.0 – 2.4	2.1 1.8 – 2.6	1.9 1.0 – 2.6
CL (ml/h/kg)	3.1 1.2 – 4.1	4.1 2.0 – 7.1	4.2 3.0 – 6.6	3.9 1.2 – 7.1
Vee (ml/kg)	81.7 51.0 – 145.6	76.6 45.3 – 158.8	49.4 29.7 – 67.1	69.7 29.7 – 158.8
TSM (h)	32.7 15.3 – 74.2	19.7 9.9 – 27.1	11.9 9.2 – 15.9	20.6 9.2 – 74.2

*Standardisée à une dose de 40 FvW:RCo UI/kg.

SSC_{totale} = Surface sous la courbe jusqu'à la dernière observation; SSC_{inf} = Surface sous la courbe (du tracé à l'infini); CL = clairance; C_{max} = Concentration plasmatique maximum observée; IU = unités internationales; RIV = Récupération in vivo; TSM = Temps de séjour moyen; PC = Pharmacocinétique; T_{1/2} = Demi-vie; Vee = Volume de distribution à l'état d'équilibre; MvW = maladie de Von Willebrand; FvW:RCo = activité du facteur de von Willebrand (activité du cofacteur de la ristocétine).

Tableau 7 Étude WIL-12: Résultats PC (moyenne, étendue) de FVIII:C (chromogénique)

Paramètre PC	Type de MvW (n=5)	MvW Type 2 (n=9)	MvW Type 3 (n=6)	Tous types de MvW confondus (n=20)
SSC_{ado}* (h·UI/dl)	1428 437 – 1785	1873 1245 – 3453	2658 1783 – 3535	1998 437 – 3535
SSC_{inf}* (h·UI/dl)	1558 460 – 2020	2366 1456 – 4341	2789 1832 – 3686	2287 460 – 4341
C_{max}* (UI/dl)	95 58 – 127	111 79 – 140	126 101 – 150	111 58 – 150
T_{1/2} (h)	17.5 10.9 – 23.8	23.6† 12.6 – 34.7	16.1 11.8 – 20.1	19.6‡ 10.9 – 34.7
RIV (kg/dl)	1.9 1.1–2.5	2.2 1.6–2.8	2.5 2.0–3.0	2.2 1.1 – 3.0
CL (ml/h/kg)	4.4 2.5 – 11.0	2.5† 1.2 – 3.5	2.0 1.4 – 2.8	2.9‡ 1.2 – 11.0
Vee (ml/kg)	95.0 57.1 – 190.0	79.5† 52.8 – 116.2	44.2 31.8 – 57.1	72.4‡ 31.8 – 190.0
TSM (h)	24.1 17.2 – 31.5	35.1† 17.5 – 61.6	23.0 18.0 – 27.7	28.4‡ 17.2 – 61.6

* Normalisé à une dose de 40 FvW:RCo UI/kg.

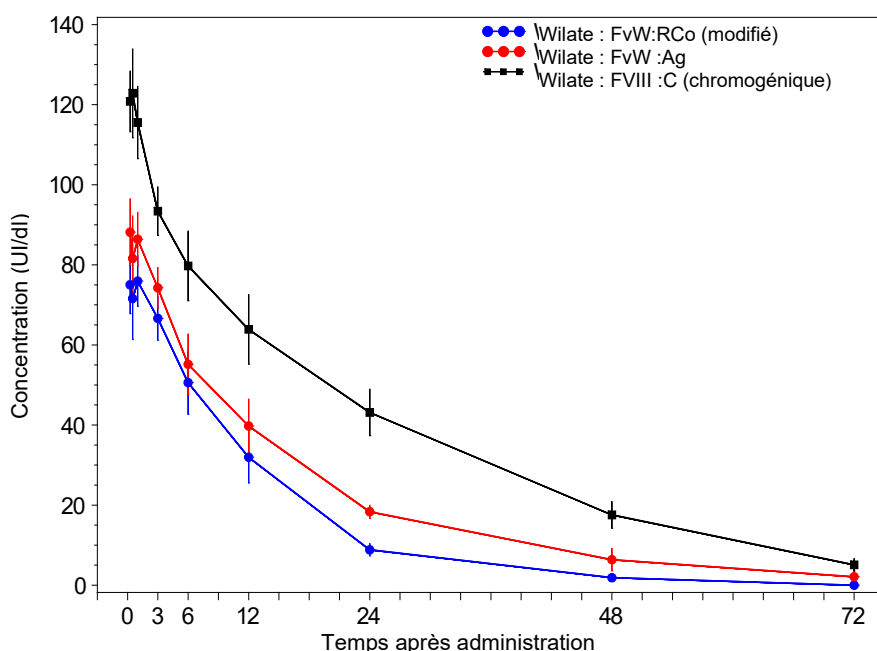
† n=8

‡ n=19

SSC_{ado} = Surface sous la courbe à la dernière observation; SSC_{inf} = Surface sous la courbe (du tracé à l'infini); CL = clairance; C_{max} = Concentration plasmatique maximum observée; FVIII:C = activité coagulante de FVIII; RIV = récupération *in vivo*; TSM = temps de séjour moyen; T_{1/2} = demi-vie; V_{ee} = Volume de distribution à l'état d'équilibre; MvW = Maladie de von Willebrand; PC = pharmacocinétique.

Les courbes médianes des concentrations plasmatiques observées chez les patients atteints de la MvW type 3 sont présentées dans le [Graphique 1](#), par traitement et pour les épreuves FvW:RCo, FvW:Ag et FVIII:C. Ce graphique indique les courbes parallèles de décroissance de FvW:RCo, FvW:Ag et FVIII:C contenus dans wilate®.

Graphique 1 Étude WIL-12 : Concentrations plasmatiques (moyenne ± erreur type) de wilate® chez les patients atteints de MvW type 3 (n = 6)*



*Normalisé à une dose modifiée de 40 FvW:RCo UI/kg conformément au système de classification biopharmaceutique.

BCS = Behring coagulation système; FVIII:C = activité coagulante de FVIII; UI = Unités internationales; VWF:Ag = antigène du FvW; VWF:RCo = activité du cofacteur de la ristocétine.

La T_{1/2} terminale moyenne de FvW:RCo observée avec wilate® était ~16 heures, et la demi-vie terminale de FVIII:C ~20 heures. Le fait que FvW:RCo et FVIII aient des T_{1/2} similaires peut aider à éviter un sur- ou sous-dosage de l'activité de FVIII ou FvW, surtout dans le cas de doses répétées. Les courbes d'élimination moyenne de FVIII et de FvW étaient parallèles, ce qui permet d'utiliser les taux plasmatiques de l'un ou l'autre facteur pour le suivi.

Cette étude a montré que wilate® comprend des polymères de masse moléculaire faible, moyenne et élevée, que l'on retrouve dans un plasma normal.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

wilate® et le diluant peuvent être conservés à une température de +2 à + 8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée. Au cours de cette période, wilate® et le diluant peuvent être conservés jusqu'à 6 mois ininterrompus à température ambiante (max. +25 °C). Dans ce cas alors, il convient d'utiliser wilate® dans les 6 mois ou le jeter. Ne pas exposer à la lumière.

Ne pas congeler. La solution reconstituée doit être utilisée en une seule occasion. Toute solution restante doit être jetée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les produits non utilisés et le matériel à jeter doivent être éliminés selon les exigences locales.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES**13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES****Substance pharmaceutique**

Nom propre: wilate® 500/1000

Nom chimique: Facteur von Willebrand humain et facteur de coagulation humain VIII

Formule moléculaire et masse moléculaire: Sans objet

Formule développée: Sans objet

Propriétés physicochimiques:

Tableau 8 Activité de wilate®

Analyse	Unités	wilate®
Protéine totale	mg/ml	≤1.5
FvW:Rco	UI/ml	Nominal 100
FVIII:C	UI/ml	Nominal 100
Ratio entre les deux paramètres	UI/UI	0.8–1.2

FVIII = facteur de coagulation VIII; IU = unités internationales; FvW:RCo = activité du facteur de von Willebrand (activité du cofacteur de la ristocétine)

Norme pharmaceutique: prescription

Caractéristiques du produit

wilate® est fabriqué grâce à un nouveau processus de production utilisant de nouvelles méthodes biotechnologiques et un milieu chromatographique récemment développé. Ce processus rend possible la fabrication du complexe FvW/FVIII dans sa forme originale et la réduction des taux élevés de protéines plasmatiques l'accompagnant et pouvant être trouvées dans d'autres préparations de FvW contenant du FVIII. Le ratio FvW:RCo/FVIII:C de wilate® est plus ou moins égal à 1:1, ce qui correspond au ratio physiologique d'un plasma normal.

Il est préparé à partir de cryoprécipité. Deux étapes efficaces d'inactivation virale offrent une assurance appréciable sur le plan de l'innocuité virale. Ces étapes sont l'inactivation de virus par solvant/détergent (S/D) et un traitement à la chaleur sèche dans le récipient final à plus de 100 °C pendant 120 minutes.

Le degré élevé de pureté du composé est démontré par différentes méthodes analytiques haute résolution comprenant la chromatographie d'exclusion en phase liquide à haute pression (SE-chromatographie en couche mince préparative), PAGE en présence de SDS (électrophorèse sur gel de polyacrylamide au docéylsulfate de sodium, buvardage et électrophorèse en gel d'agarose).

wilate® est un concentré stable, hautement purifié, lyophilisé et dérivé du plasma qui est à base de FvW humain et de FVIII de coagulation humaine. Comme le FVIII forme un complexe avec le FvW, son stabilisateur naturel, aucune protéine stabilisatrice n'est ajoutée lors de la production.

Inactivation virale

Le plasma utilisé pour la fabrication de wilate® provient de centres de collecte inspectés par les autorités sanitaires nationales et vérifiés par Octapharma.

Inactivation virale double lors du processus de production

Deux étapes bien établies sont appliquées : traitement S/D et traitement à la chaleur sèche dans le récipient final à plus de 100°C pendant 120 minutes.

L'innocuité virale repose essentiellement sur l'étape de traitement à base de solvant/détergent (S/D) et de traitement à la chaleur sèche. En outre, l'étape de la chromatographie d'échange d'ions a également été étudiée pour sa capacité à supprimer les virus. Il est connu que les étapes de chromatographie contribuent à l'élimination de contaminants viraux potentiels, comme l'explique le CPMP dans le document « Note for Guidance on Plasma derived Medicinal Products » (CPMP/BWP/269/95).

Méthode S/D: L'efficacité de cette méthode est démontrée par une inactivation du VIH >7.52 log₁₀, une inactivation du PRV (virus modèle du virus de l'hépatite B) ≥8.54 log₁₀, une inactivation du BVDV (virus modèle du virus de l'hépatite C) de ≥4.18 log₁₀ et une inactivation du virus Sindbis de ≥8.63 log₁₀. Aucune infectiosité n'a été détectée après 1 à 2 minutes de traitement par S/D dans ces études de validation.

L'étape de la **chromatographie d'échange d'ions** a permis d'obtenir un facteur de réduction de 3.29 log₁₀ pour le parvovirus porcine (PVP) et de 1.16-1.93 log₁₀ pour le VHA (virus de l'hépatite A).

Traitement à la chaleur sèche: L'infectiosité du VHA était déjà inférieure au seuil de détection après 30 minutes de traitement à la chaleur sèche. Le facteur de réduction était ≥ 5.69 log₁₀ lors des étapes réalisées après 120 minutes de chauffage. Le traitement à la chaleur sèche du PVP a mené à un facteur de réduction d'environ 1 à 2 log₁₀ après 30 minutes et d'environ 2.57 à 4.12 log₁₀ après 120 minutes de chauffage. Conformément à ces résultats obtenus pour deux virus non enveloppés hautement résistants, le traitement à la chaleur sèche est réalisé dans le récipient final à plus de 100 °C pendant 120 minutes.

Les résultats des études de validation virale font état d'une capacité de réduction cumulative moyenne du procédé complet de > 12.43 à > 13.31 log₁₀ pour le VIH-1, de > 12.53 à > 13.41 log₁₀ pour le PRV, de > 4.18 log₁₀ pour le BVDV, de > 14.14 à > 15.14 log₁₀ pour le virus Sindbis, de > 6.85 à > 7.62 log₁₀ pour le VHA et de 5.86 – 7.41 log₁₀ pour le PVP.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hémophilie A

Conception et données démographiques des études

Tableau 9 Résumé des données démographiques des patients obtenues lors des études cliniques sur l'hémophilie A

Étude n°	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = patients de l'étude), (n = nouvelles personnes)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TMAE -101	Essai ouvert de phase 2, non aléatoire et non comparatif	Trois (3) doses uniques (40 UI/kg PC), administrées par voie IV au jour 0, à 3 mois et à 6 mois. wilate® est aussi disponible selon les besoins des patients au cours de l'étude. Durée de l'étude: 6 mois.	Hémophilie A grave Patients préalablement traités (N = 12; n = 12) Deux (2) patients ont été inclus pour un traitement périopératoire seulement N = 14	33 ans (18-56)	M
TMAE -102	Essai ouvert de phase 2, non aléatoire et non comparatif	Trois (3) doses uniques (40 UI/kg PC), administrées par voie IV au jour 0, à 3 mois et à 6 mois, ou selon les besoins des patients. wilate® est aussi disponible selon les besoins des patients au cours de l'étude. Durée de l'étude: 6 mois.	Patients préalablement traités pour hémophilie A grave (N = 20; n = 20) Quatre (4) patients ont été inclus pour traitement pendant intervention chirurgicale seulement. N = 24	24 (11-59)	M

Étude n°	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = patients de l'étude), (n = nouvelles personnes)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TMAE-108	Essai ouvert de phase 2, non aléatoire et non comparatif	Trois (3) doses uniques (40 UI/kg PC), administrées par voie IV au jour 0, à 3 mois et à 6 mois. wilate® est aussi disponible selon les besoins des patients au cours de l'étude. Durée de l'étude: 6 mois.	Patients préalablement traités pour hémophilie A grave (N = 20; n = 1)	25 (11-59)	M
TMAE-110	Essai ouvert de phase 3, non aléatoire et non comparatif	Trois (3) doses uniques (40 UI/kg PC), administrées par voie IV au jour 0, à 3 mois et à 6 mois. wilate® est aussi disponible selon les besoins des patients au cours de l'étude. Durée de l'étude: 6 mois.	Patients préalablement traités pour hémophilie A grave (N = 35; n = 35)	31 (12-66)	M

PC = poids corporel; UI = unités internationales; IV = intraveineux; M = homme; PT = préalablement traité.

Quatre études cliniques (TMAE-101, TMAE-102, TMAE-108, TMAE-110) portant sur wilate® ont été menées chez des patients PT atteints d'hémophilie A grave. Les études étaient conçues pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de wilate® chez les patients atteints d'hémophilie A grave préalablement traités.

Résultats des études

Étude TMAE-101

Douze (12) patients PT atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1 %) (>150 jours d'exposition auparavant) ont été traités par wilate®. Deux (2) patients ont été inclus pour un traitement périopératoire seulement. De plus, un des 12 patients a été traité pendant une intervention chirurgicale.

- Traitement des hémorragies

Un total de 192 hémorragies a été enregistré au cours de cette étude. Trois patients ont principalement été traités de façon préventive. En moyenne, une dose de 27.0 UI de wilate®/kg a été administrée tous les jours d'un épisode hémorragique. La durée moyenne de traitement des hémorragies a été de 1.3 jour.

Le traitement de 88.0 % des hémorragies a été notés « excellent » ou « bon ». Dans tous les cas, les épisodes ont pu être contrôlés avec wilate® et tous les patients concernés sont demeurés dans l'étude.

- Traitement au cours d'une intervention chirurgicale
L'évaluation de la perfusion en continu de wilate® au cours d'interventions chirurgicales a été limitée à 3 cas. Deux (2) cas ont été évalués comme « bons » et 1 cas, comme « excellent ».

Étude TMAE-102

20 patients PT atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1 %) (>150 jours d'exposition auparavant) ont été traités par wilate®. La durée de l'étude était de 6 mois pour les patients de la partie traitement. En plus des 20 patients qui ont participé à la partie traitement de l'étude (y compris 3 interventions chirurgicales), 4 patients ont été inclus pour traitement durant une intervention chirurgicale seulement.

- Traitement des hémorragies
Un total de 338 hémorragies, incluant des traitements périopératoires, ont été enregistrés au cours de cette étude. Cinq patients ont principalement été traités de façon préventive.
En moyenne, une dose de 26.9 UI de wilate®/kg a été administrée tous les jours d'une hémorragie. Cette dose est dans la tranche des recommandations générales pour le traitement des hémorragies. La durée moyenne de traitement des hémorragies a été de 1.3 jour.
Le traitement de 99.1 % des hémorragies, a été évaluée comme « bon » (11.8 %) ou « excellent » (87.3 %). Dans tous les cas, les hémorragies ont pu être maîtrisées au moyen de wilate® et tous les patients concernés sont demeurés dans l'étude.
- Traitement au cours d'une intervention chirurgicale
Pour l'évaluation de wilate® au cours d'interventions chirurgicales, 7 cas étaient disponibles. Dans tous les cas, l'efficacité a été estimée « excellente ». En 3 occasions périopératoires, wilate® a été administré en perfusion continue. Encore une fois, l'efficacité a été considérée comme « excellente ».

Étude TMAE-108

20 patients PT (19 participants de l'étude précédente TMAE-102) ont été traités par wilate®, qui pouvait aussi être administré sur demande ou de façon préventive selon les besoins cliniques des patients et les recommandations du médecin traitant.

- Traitement des hémorragies
Un total de 302 hémorragies a été enregistré au cours de l'étude pour 16 des 20 patients inscrits. En moyenne, une dose quotidienne de 26.53 UI de wilate®/kg de poids corporel a été administrée pour arrêter les hémorragies. La durée moyenne de traitement des hémorragies a été de 1.27 jour.

Pour la vaste majorité, l'efficacité a été évaluée comme étant « excellente » (98.68 %) et le reste qualifié de « bonne » (1.32 %). Dans tous les cas, les hémorragies ont été arrêtées avec un traitement par wilate®.

Les patients pouvaient aussi être traités de façon préventive par wilate®. En moyenne, les patients ont reçu 23 UI/kg de poids corporel/jour d'exposition. Cette dose moyenne est considérée comme étant largement dans la zone d'efficacité d'un produit à base de FVIII. Au cours de la période d'étude, les patients ont eu besoin de 1.82 jour d'exposition au wilate®/semaine en moyenne.

Quinze (15) patients atteints d'hémophilie A grave ont connu des périodes de traitement prophylactique par wilate® d'une durée d'au moins 4 semaines. Le traitement, qui a consisté en 575 (98 %) doses prophylactiques de wilate® au total, a été efficace, puisqu'aucune hémorragie n'a eu lieu dans les 2 jours suivant l'administration. Il faut noter que le taux d'efficacité a été supérieur à 90 % chez tous les patients (n = 12) qui ont reçu un traitement prophylactique pendant une période de > 8 semaines successives, et que chez 8 patients ayant reçu un traitement prophylactique pendant une période de > 8 semaines, le taux d'efficacité a même été de 100 %.

Étude TMAE-110

35 patients PT atteints d'hémophilie A grave ont reçu du wilate®. La posologie et la dose réelle pour traiter les saignements spontanés ou pour le traitement prophylactique dépendaient de l'état clinique du patient, c'est-à-dire de la gravité de l'hémorragie.

- Traitement des hémorragies

Un total de 857 hémorragies a été enregistré au cours de la période d'étude pour les 35 patients inscrits.

En moyenne, une dose quotidienne de 19.1 UI de wilate®/kg de PC a été administrée pour arrêter les hémorragies. La durée moyenne du traitement des hémorragies a été de 1.34 jour.

Concernant les 857 hémorragies traitées, l'efficacité a été évaluée comme étant « excellente » pour 52.7 % des hémorragies, « bonne » pour 41.8 %, « modérée » pour 5 %; seulement 4 (0.5 %) ont donné lieu à une note « nulle » sur le plan de l'efficacité du traitement. La durée de chaque hémorragie a été ≤ 2 jours pour 95 % des hémorragies, et ≤ 4 jours dans 99 % des cas. Seulement 5 hémorragies ont nécessité un traitement allant jusqu'à 8 jours. Pendant la période d'étude, 845 des 857 hémorragies ont été résolues, 10 (1 %) ont été évaluées comme étant en cours de résolution et pour 2, un résultat inconnu a été enregistré.

Seize (16) patients ont eu des périodes de traitement prophylactique par wilate® d'une durée d'au moins 4 semaines. Ce sous-groupe a été exposé au traitement prophylactique pendant un total de 494 jours. Le traitement, qui a consisté en 463 (94 %) doses prophylactiques de wilate® au total, peut être considéré comme efficace, puisqu'aucune hémorragie n'a eu lieu dans les 2 jours suivant l'administration. Dans 65 % des cas, la dose prophylactique administrée était inférieure à 20 UI/kg et a peut-être été trop faible. Il convient de noter que le taux d'efficacité s'est révélé supérieur à 90 % chez tous les patients (n = 8) qui ont reçu un traitement prophylactique pendant une période de > 8 semaines successives, et chez 3 patients ayant reçu un traitement prophylactique pendant une période de > 8 semaines, le taux d'efficacité a même été de 100 %.

- Traitement au cours d'une intervention chirurgicale
Selon les résultats obtenus lors de 3 interventions chirurgicales chez 2 patients, l'efficacité de l'administration périopératoire de wilate® a été évaluée comme étant « excellente ».

RIV de FVIII après 6 mois de traitement avec wilate® dans les études sur l'hémophilie A

Dans l'ensemble, les résultats ont montré que 6 mois après le début des traitements par wilate®, la RIV était largement dans la fourchette prévue, indiquant une hausse de 1.5 à 2 % des taux plasmatiques de FVIII:C pour 1 UI de wilate®/kg de PC ou une RIV absolue de 60 à 80 % à la suite de l'administration d'une dose de 40 UI/kg de PC.

Maladie de von Willebrand (MvW)

Conception et données démographiques des études

Tableau 10 Résumé des études cliniques dans la MvW

Étude n°	Population (N=patients de l'étude) (n=nouvelles personnes)	Organisation/ site de l'étude/ Lieu/ Période couverte	Critères d'évaluation	Sous-critères
TMAE-104	Sujets atteints de la MvW congénitale, tous types confondus, ne répondant pas au traitement par DDAVP (N=41, n=37) 18 H/23 F Âge: de 5 à 73 ans (36 ans en moyenne)	Ouverte de phase 3, non comparative Multicentrique, Europe De janvier 2002 à mars 2007	Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires (efficacité)</u> Taux plasmatiques (FVIII:C, FvW:Ag, FvW:CB, FvW:RCO) <u>Sous-critères secondaires (efficacité)</u> Durée de l'hémorragie Évaluation globale de l'investigateur et/ou du patient sur le plan de l'efficacité clinique <u>Sous-critères secondaires (innocuité)</u> Effets indésirables; innocuité en tests de laboratoire et innocuité virale Évaluation globale de l'investigateur et/ou du patient sur le plan de tolérabilité clinique

Étude n°	Population (N=patients de l'étude) (n=nouvelles personnes)	Organisation/ site de l'étude/ Lieu/ Période couverte	Critères d'évaluation	Sous-critères
TMAE-105	Sujets atteints de la MvW congénitale, tous types confondus, ne répondant pas au traitement par DDAVP (N = 14; n = 14) 8 H/ 6 F ≥12 et ≤ 65 ans Âge: de 13 à 64 ans (36 ans en moyenne)	Ouverte de phase 2, non comparative 2 centres/ Pologne et Bulgarie/ De décembre 1999 à juillet 2000	Pharmacocinétique Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires (efficacité)</u> Profil pharmacocinétique (SSC, SSC norm, T _{1/2} , TSM, V _{ss} et CL) de FvW:Ag, FvW:CB, FvW:RCo Taux plasmatiques de FVIII:C <u>Sous-critères secondaires (efficacité)</u> Profil pharmacocinétique (C _{max} et T _{max}) de FvW:Ag, FvW:CB, FvW:RCo. RIV de FVIII:C, FvW:Ag et FvW:RCo Taux plasmatiques de FvW:Ag, FvW:CB, FvW:RCo Durée de l'hémorragie Structure polymérique Évaluation globale de l'efficacité (investigateur) <u>Sous-critères secondaires (innocuité)</u> Innocuité virale Tolérabilité clinique (effets indésirables ; signes vitaux; innocuité dans les tests de laboratoire) Évaluation globale de l'innocuité (investigateur et patient)
TMAE-106	Sujets atteints de la MvW congénitale, tous types confondus, ne répondant pas au traitement par DDAVP (N=14, n=14) 4 H/10 F Âge: de 16 à 77 ans (39 ans en moyenne)	Ouverte de phase 2, non comparative Multicentrique Allemagne De mars 2002 à juillet 2006	Pharmacocinétique Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires (efficacité)</u> Profil pharmacocinétique (SSC, T _{1/2} , TSM, V _{ee} et CL) de FvW:Ag, FvW:CB, FvW:RCo Taux plasmatiques de FVIII:C <u>Sous-critères secondaires (efficacité)</u> RIV progressive et taux plasmatiques de FVIII:C, FvW:RCo, FvW:Ag Durée de l'hémorragie Temps de fermeture Structures polymériques Évaluation globale de l'efficacité (investigateur) <u>Sous-critères secondaires (innocuité)</u> Tolérabilité clinique (effets indésirables ; signes vitaux; innocuité dans les tests de laboratoires) Évaluation globale de l'innocuité (investigateur et patient)

Étude n°	Population (N=patients de l'étude) (n=nouvelles personnes)	Organisation/ site de l'étude/ Lieu/ Période couverte	Critères d'évaluation	Sous-critères
TMAE-109	Sujets atteints de la MvW congénitale, tous types confondus, ne répondant pas au traitement par DDAVP (N = 16; n = 5) 10 M/6 F Âge: de 14 à 63 ans (37 en moyenne)	Ouverte de phase 2, non comparative 2 centres/ Pologne et Bulgarie/ D'août 2000 à mai 2001	Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires (efficacité)</u> Taux plasmatiques de FVIII:C; FvW:Ag; FvW:RCo <u>Sous-critères secondaires (efficacité)</u> Durée de l'hémorragie Structures polymériques Évaluation globale de l'efficacité (investigateur) <u>Sous-critères secondaires (innocuité)</u> Innocuité virale Tolérance clinique (signes vitaux, innocuité dans les tests en laboratoire) Surveillance des effets indésirables Évaluation globale de l'innocuité (investigateur et patient)
WIL-14	MvW congénitale, tous types confondus n=15* 10 H/5 F Âge: de 1 à 6 ans (3.4 ans en moyenne)	Prospective Ouverte Non comparative Phase 2 7 centres Europe D'avril 2006 à octobre 2009	Pharmacocinétique Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires (efficacité)</u> Prévention (traitement prophylactique y compris intervention chirurgicale) et/ou traitement des hémorragies. <u>Sous-critères secondaires (efficacité)</u> RIV progressive et/ou absolue de FVIII:C, FvW:RCo, FvW:Ag et FvW:CB chez les patients lors d'une intervention chirurgicale Temps de fermeture <u>Sous-critères secondaires (innocuité)</u> Effets indésirables Immunogénicité Signes vitaux Innocuité virale Innocuité dans les tests en laboratoire

Étude n°	Population (N=patients de l'étude) (n=nouvelles personnes)	Organisation/ site de l'étude/ Lieu/ Période couverte	Critères d'évaluation	Sous-critères
WIL-24	Patients atteints de la MvW héréditaire et subissant des interventions chirurgicales N=41 interventions prévues (INNOCUITÉ; 39 patients) (12 M/29 F) N=30 interventions (ITT; 28 patients) (9 M/21 F). Âge: ≥6 ans	Ouverte, non comparative, prospective, multicentrique phase 3 25 centres aux États-Unis, en Inde, en Turquie, en Pologne, en Italie, en Afrique du sud, en Bulgarie, en Roumanie et en Oman D'août 2011 à mars 2014	Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires</u> Efficacité hémostatique générale (succès ou échec) du wilate® lors d'une intervention chirurgicale <u>Sous-critères secondaires</u> Efficacité hémostatique peropératoire et postopératoire Posologie et durée du traitement au cours des interventions chirurgicales Mesure du FvW:RCo et de l'activité plasmatique du FVIII:C au cours du traitement Innocuité (effets indésirables, signes vitaux, innocuité dans les tests en laboratoire, immunogénicité; innocuité virale)
WIL-31	Patients non préalablement traités atteints de la MvW n=43 (26 M/17 F) n=33 patients dans l'ensemble d'analyse de l'efficacité (Type 1=6; Type 2A=5; Type 3=22) Âge: ≥6 ans	Prospective Non contrôlée Internationale Multicentrique Phase 3 14 centres aux États-Unis, en Bulgarie, en Croatie, en Hongrie, en Ukraine, en Russie, au Liban et au Belarus. De juin 2020 à avril 2022	Efficacité Innocuité	<u>Sous-critères primaires</u> Taux annualisé total de saignements dans l'utilisation préventive de wilate® <u>Sous-critères secondaires</u> Taux annualisé de saignements spontanés, RIV progressive de VWF:Ag et FVIII:C Pour les patients pédiatriques, caractéristiques du profil PC au jour 0 Données de consommation Innocuité et tolérabilité

* Exclusion de 2 patients qui n'ont pas nécessité de traitement.

SSC = Surface sous la courbe, SSC norm = Surface sous la courbe divisée par la dose, EH = épisode hémorragique, CL = Clairance, C_{max} = Concentration plasmatique maximum, C_{max} norm = C_{max} divisée par la dose, DDAVP = 1-désamino-8-d-arginine vasopressine (desmopressine);
F = femme, FVIII:C = activité coagulante de FVIII, H = homme, ITT = Intention de traiter ; RIV = récupération in-vivo, TSM = temps de séjour moyen, ET = écart type, T_{1/2} = demi-vie, MvW = maladie de von Willebrand, FvW:Ag = contenu antigénique de FvW, FvW:CB = activité de FvW (épreuve de liaison collagène), FvW:RCo = activité de FvW (épreuve portant sur le cofacteur de la ristocétine), V_{ee} = Volume de distribution à l'état d'équilibre.

Sept (7) études cliniques (études TMAE-105, TMAE-109, TMAE-106, TMAE-104, WIL-14, WIL-24 et WIL-31) ont été réalisées avec wilate® chez des patients atteints de la MvW héréditaire (tous types) ne répondant pas au traitement par DDAVP.

Les études d'efficacité clinique étaient des études ouvertes sans groupe parallèle. Elles étaient conçues pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de wilate® dans le traitement des saignements à la demande (études TMAE-104, -105, -106 et -109), la prophylaxie de routine (étude WIL-31) ou lors d'une intervention chirurgicale (étude WIL-24).

Les taux plasmatiques de FVIII ont constitué le sous-critère primaire d'efficacité. La durée de l'hémorragie, les structures polymériques et l'évaluation globale de l'efficacité (par l'investigateur et/ou le patient) ont été utilisées en tant que sous-critères secondaires d'efficacité.

Résultats des études

Traitements des saignements à la demande

L'analyse pivot de l'efficacité dans le traitement des saignements a été réalisée au sein d'une première analyse intégrée comprenant 85 patients issus des études TMAE-104, -105, -106 et -109 ainsi que de l'étude WIL-14. Un total de 56 patients dont la moyenne d'âge (tranche) était de 23 ans (1-73) a reçu le traitement wilate® à la demande pour les saignements et 31 étaient atteints de la mvW de type 3.

Pour être qualifié de succès, le traitement d'une hémorragie ne devait remplir aucun des critères ci-dessous. Il a été qualifié d'échec chaque fois qu'il a rempli l'un ou plusieurs de ces critères:

- L'épisode a nécessité l'ajout au traitement d'un autre produit à base de FvW (à l'exclusion de sang total),
- Le patient a reçu une transfusion sanguine lors de l'épisode,
- Traitement de suivi consistant en une dose quotidienne de wilate® supérieure ou égale à 1.5 fois (soit $\geq 50\%$) la dose initiale pour les épisodes hémorragiques nécessitant un traitement de plus d'un jour),
- Durée du traitement supérieure à 7 jours (> 7 jours) dans les cas d'hémorragies GI, quelle qu'en soit la gravité,
- Durée du traitement supérieure à 4 jours (> 4 jours) dans les cas d'hémorragies graves (autres que GI),
- Durée du traitement supérieure à 3 jours (> 3 jours) dans les cas d'hémorragies modérées (autres que GI),
- Durée du traitement supérieure à 2 jours (> 2 jours) dans les cas d'hémorragies mineures (autres que GI),
- La dernière évaluation de l'efficacité concernant l'épisode hémorragique était « modérée » ou « nulle ».

Au total de 1 354 épisodes hémorragiques ont été traités et 1060 (78.3 %) ont rempli les critères de succès. Sur les 294 traitements à la demande dont l'efficacité a été qualifiée d'échec (21.7 %), la majorité avait trait à des hémorragies articulaires (n=91) et gastro-intestinales

(n=89). Le reste relevait d'épistaxis (n=66), d'hémorragies buccales (n=22), d'hémorragies gynécologiques (n=10) et autres (n=16).

Une large majorité des hémorragies a nécessité un traitement d'une durée de 1 à 3 jours et une même dose le premier jour et les jours suivants. Pour la majorité des hémorragies, le traitement a consisté en une seule dose (n=722 ou 68 %), ou n'a duré qu'un seul jour (n=770 ou 73 %).

Les hémorragies jugées graves ont nécessité une dose quotidienne moyenne quelque peu supérieure (26.7 UI/kg) à celle administrée dans le cas d'hémorragies mineures (22.6 UI/kg) ou modérées (21.8 UI/kg).

La dose quotidienne moyenne la plus élevée a été administrée aux patients présentant des hémorragies GI (28.1 UI/kg), suivies des hémorragiques gynécologiques (27.6 UI/kg), tandis que les autres sites d'hémorragies (articulations/épistaxis/buccales/autres) ont nécessité des doses entre 20.8 et 23.5 UI/kg en moyenne.

Prophylaxie

L'étude WIL-31 a démontré que l'utilisation prophylactique de wilate® réduit le taux total annualisé d'hémorragies (TTAH) de 83.5 % par comparaison au traitement à la demande chez les mêmes patients. Le TTAH a été calculé comme étant le nombre total d'hémorragies spontanées, traumatiques et autres saignements (à l'exclusion des saignements menstruels). Pour cette évaluation de l'efficacité, les taux annualisés d'hémorragies individuels ont été recueillis pendant le traitement à la demande auprès des mêmes patients au cours d'une étude précédente non interventionnelle, l'étude WIL-29 ([Tableau 11](#)). L'effet similaire a été observé pour le taux annualisé d'hémorragies spontanées. Le traitement prophylactique des patients a duré 12 mois, avec une dose moyenne de 31.04 UI/kg de wilate® par injection, 2 à 3 fois par semaine.

Tableau 11 Souss-critère primaire : Comparaison des taux total annualisés d'hémorragies entre les études WIL-31 et WIL-29 (ensemble complet d'analyse modifié, N=33)

Taux annualisé d'hémorragies	n ¹	Taux estimé dans l'étude WIL-29	Taux estimé dans l'étude WIL-31	Taux estimé Rapport ²	Valeur de p ³	IC ⁴ à 95 % (bilatéral)
Taux total d'hémorragies	33	33.38	5.49	0.16	<0.0001	(0.10 ; 0.27)

¹Nombre de patients ayant participé aux deux études, WIL-31 et WIL-29; ²Taux calculé comme étant le TAH pendant la période prophylactique dans l'étude WIL-31 par rapport au TAH correspondant pendant la période à la demande dans l'étude WIL-29;

³Valeur de p obtenue à partir d'un test unilatéral si le taux moyen est inférieur à 0.5 lorsqu'on utilise un modèle de régression binomial négatif ; ⁴Intervalle de confiance obtenu à partir d'un modèle de régression binomial négatif ; IC = Intervalle de confiance

En outre, 19 patients (12 étant atteints de la MvW de type 3) ont reçu un traitement prophylactique pendant au moins 10 semaines consécutives dans d'autres études. La fréquence moyenne des hémorragies avant initiation du traitement prophylactique par wilate®

était de 4.03 par mois (médiane 3.3, étendue 0.8-28) et elle a chuté à une moyenne de 1.23 par mois en traitement prophylactique par wilate® (médiane 1.2, étendue 0-3.1).

Interventions chirurgicales

Étude (WIL-24)

Sur l'ensemble des 30 interventions chirurgicales documentées dans cette étude, 21 étaient considérées comme majeures et 9 comme mineures. Les interventions chirurgicales majeures étaient principalement de nature orthopédique (8 interventions) ou obstétrique/gynécologique (5 interventions). Au total, les patients atteints de la MvW de type 3 ont subi 17 des 21 interventions chirurgicales majeures.

L'efficacité globale de wilate® dans les interventions chirurgicales prophylactiques (succès ou échec) a été évaluée par l'investigateur et le chirurgien ainsi que par un Comité de surveillance indépendant à l'aide d'un algorithme basé sur des critères, objectifs et conçus de manière prospective, de perte de sang, de besoin en transfusions et de saignements post-opératoires et de suintements.

Le traitement par wilate® a été un succès pour 95.2 % des interventions majeures (98.75 % CI: 70.4%, 100.0%) et dans l'ensemble des interventions mineures (taux de succès 100 %; 98.75% CI: 56.9%, 100%). Le taux de succès du traitement par wilate® a été de 100 % dans 21 interventions chirurgicales réalisées chez des patients atteints de la MvW de type 3 (98.75% CI: 78.5%, 100.0%) de 100 % dans 2 interventions chirurgicales réalisées chez les patients atteints de la MvW de type 2 (98.75% CI: 0.079, 1 000) et 85.7 % dans 7 interventions chirurgicales réalisées chez des patients atteints de la mvW de type 1 (98.75 % CI : 32.8 %, 99.9 %).

Pour les interventions chirurgicales majeures, la dose d'attaque moyenne de wilate® était de 54.7 UI/kg et la dose d'entretien moyenne de 29.6 UI/kg. Pour les interventions chirurgicales mineures, la dose d'attaque moyenne de wilate® était de 41.9 UI/kg et la dose d'entretien moyenne de 21.6 UI/kg.

Autres études (TMAE-104, -105, -106 et -109)

Dans une analyse combinée et post-hoc des 4 études, antérieures au cours l'investigateur a évalué l'efficacité du wilate® lors d'interventions chirurgicales à l'aide de critères de succès subjectifs.

Au total, 59 interventions chirurgicales ont été réalisées, parmi lesquelles 30 ont été classées dans la catégorie « interventions majeures » (p. ex., chirurgie abdominale, gynécologique, urologique ou orthopédique). Sur la base des critères d'efficacité dans le cadre d'interventions chirurgicales exposés ci-dessus, le traitement a été jugé réussi pour 50 interventions au total et le pourcentage de traitements réussis était 84.7 % (CI de 95 % : 73.0 %-92.8 %). Le taux de réussite pour les interventions mineures était de 93.1 % comparé à 76.7 % pour les interventions majeures.

Le traitement dans le cadre d'interventions chirurgicales mineures a en général duré moins de 3 jours, avec des doses quotidiennes moyennes d'entretien de 25-39 UI/kg. Les interventions chirurgicales majeures ont nécessité une dose initiale moyenne de 61 UI/kg au premier jour,

tandis que les doses quotidiennes moyennes d'entretien les jours suivants se situaient entre 25 à 33 UI/kg.

14.3 Immunogénicité

L'immunogénicité a constitué un sous-critère d'évaluation de l'innocuité dans les 4 études réalisées, menées chez des patients PT atteints d'hémophilie A. Dans le cadre des 4 études, l'évaluation initiale de l'activité des inhibiteurs du FVIII (épreuve Bethesda) et celle réalisée 3 et 6 mois après le début du traitement ont donné des résultats négatifs (< 0.4 UB) pour tous les patients.

Les données relatives aux inhibiteurs du FVIII chez les patients non préalablement traités (NPT) sont limitées. Lors d'un essai clinique impliquant 28 patients NPT traités par wilate®, 3 patients ont développé des inhibiteurs persistants du FVIII avec des doses supérieures à 5 BU/ml. Trois (3) autres patients ont développé des inhibiteurs du FVIII temporaires à faible titre. Deux patients ont développé un inhibiteur à faible titre une seule fois, sachant qu'aucun contrôle n'a été réalisé par la suite.

Aucun développement d'inhibiteurs n'a été observé chez les 155 patients au cours des 8 essais cliniques portant sur le wilate® chez des patients atteints de la MvW, dont 3 comprenaient des essais particuliers pour les inhibiteurs du FvW.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'administration de **wilate®** est un traitement de substitution aux concentrations physiologiques.

Toxicologie générale

Des études sur les animaux évaluant la toxicité d'une dose unique de protéines humaines ne devraient pas être très représentatives et, de ce fait, elles n'ont pas été réalisées. Les modifications attendues sont des signes de surcharge de volume (doses élevées), des effets non spécifiques ou des séquelles de la coagulation sanguine.

Cancérogénicité

L'éventail et le type d'études de cancérogénicité habituellement réalisées pour les produits pharmaceutiques ne sont pas applicables aux produits dérivés des biotechnologies ; elles n'ont donc pas été effectuées.

Les bioessais standard sur la cancérogénicité ne conviennent généralement pas pour les produits dérivés des biotechnologies et n'ont donc pas été réalisés.

L'expérience clinique n'a pas démontré que le FvW humain et le FVIII humain induisaient des effets tumorigènes.

Génotoxicité

L'éventail et le type d'études sur la génotoxicité habituellement réalisées pour les produits pharmaceutiques ne sont pas applicables aux produits dérivés des biotechnologies ; elles n'ont donc pas été effectuées.

L'expérience clinique n'a pas démontré que le FvW humain et le FVIII humain induisaient des effets tumorigènes.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude concernant la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée concernant **wilate®**. Les patients atteints d'hémophilie A sont principalement des hommes, alors que la MvW touche autant les hommes que les femmes. Les facteurs de coagulation, cependant, ne traversent pas la barrière placentaire.

Toxicologie particulière

La formation d'anticorps et, par conséquent, la survenue de réactions anaphylactique constituent de solides arguments contre les études à long terme sur la toxicité des doses répétée de **wilate®** chez l'animal. Ces études n'ont pas été réalisées.

Toxicité juvénile

Aucune étude sur la toxicité juvénile n'a été réalisée pour **wilate®**. Les patients atteints d'hémophilie A et de MvW ont besoin d'un traitement de substitution dans tous les groupes d'âge.

L'expérience clinique n'a pas démontré que le FvW humain et le FVIII humain induisaient des effets de toxicité juvénile.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

wilate®

Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **wilate®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **wilate®**.

Mises en garde et précautions importantes

Comme avec tous les produits sanguins, du sang entier aux facteurs de coagulation purifiés, il existe un risque de transmission de virus du sang du donneur aux receveurs finaux acceptant le sang ou les produits sanguins. Le contrôle des expositions antérieures éventuelles des donneurs du plasma entrant dans la fabrication du **wilate®** à certains virus et le dépistage de certaines infections virales ont permis de réduire ce risque. Dans le cas particulier de **wilate®**, l'innocuité virale a été améliorée en intégrant deux étapes d'inactivation/de retrait des virus. L'utilisation de **wilate®** respecte les normes les plus rigides en matière d'innocuité virale dans l'Union Européenne et au Canada. Comme avec les autres produits sanguins, **wilate®** est associé à la possibilité de transmission d'agents viraux transmis par le sang, comme le parvovirus B19, et en théorie, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Pour quoi **wilate®** est-il utilisé?

Hémophilie A

wilate® est utilisé pour le traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital ou acquis en FVIII) et prévention et traitement des hémorragies lors de procédures chirurgicales mineures.

Des essais cliniques contrôlés évaluant l'innocuité et l'efficacité de **wilate®** lors d'interventions chirurgicales majeures sont menés actuellement sur des patients atteints d'hémophilie A. Par conséquent, les données actuelles sont limitées pour ce qui est d'évaluer et d'établir les recommandations sur la posologie. C'est pourquoi, dans les cas d'interventions chirurgicales majeures, il est indispensable de surveiller de façon précise le traitement de substitution au moyen de l'analyse de la coagulation (FVIII:C).

Maladie de von Willebrand

wilate® est utilisé pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la maladie de von Willebrand, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement par desmopressine (1-désamino-8-d-arginine vasopressine) est inefficace ou contre-indiqué. Il existe peu de données cliniques sur le contrôle des hémorragies spontanées graves.

La prophylaxie et le traitement des hémorragies pendant et lors d'interventions chirurgicales.

Comment **wilate®** agit-il?

wilate® est un concentré hautement purifié de facteur von Willebrand humain (FvW) et de facteur de coagulation humain VIII (FVIII).

L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, dû à des taux réduits de FVIII. Elle entraîne des saignements abondants dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution par wilate®, qui contient un complexe de FvW et FVIII, permet d'augmenter le taux plasmatique de FVIII et, de ce fait, de corriger temporairement la déficience en facteur VIII et les risques hémorragiques.

Chez les patients atteints de la MvW, le FvW est déficient ou anormal. Une baisse de la concentration de FvW dans la circulation sanguine entraîne une faible activité de FVIII et une fonction anormale des plaquettes. Ainsi, les plaquettes n'adhèrent plus aux parois des vaisseaux sanguins lésés et ne peuvent arrêter l'hémorragie. En outre, le déficit en FVIII peut entraver le processus de coagulation. Il peut en résulter une hémorragie excessive.

L'administration de wilate® permet de restaurer immédiatement des taux plasmatiques de FvW et FVIII normaux.

Quels sont les ingrédients dans wilate®?

Poudre:

Ingrédients médicinaux: Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII)

Ingrédients non médicinaux:

Chlorure de calcium, glycine, chlorure de sodium, citrate de sodium et sucrose.

Diluant:

L'eau pour injection avec 0.1 % de polysorbate 80

wilate® est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Poudre et un diluant pour la solution d'injection. Un emballage de wilate® contient:

Un flacon de poudre (500 UI de FvW / 500 UI de FVIII ou 1000 UI de FvW / 1000 UI de FVIII), un second flacon contenant le diluant (5 ml ou 10 ml) et un dispositif de transfert (Nextaro®) avec filtre intégré.

Ne prenez pas wilate® si:

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans wilate®
- vous avez déjà eu des réactions allergiques à wilate® par le passé

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de wilate® chez les enfants avec Hémophilie A de moins de 12 ans. Aucune information n'existe sur l'utilisation de wilate® chez les patients > 65 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre wilate®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment:

- Les médicaments provenant du plasma sanguin humain, comme wilate®, peuvent permettre la transmission d'infections, notamment l'hépatite. Avant de commencer le traitement par wilate®, discutez avec votre médecin ou un pharmacien si vous n'avez pas été vacciné contre l'hépatite A ou l'hépatite B.
- Vous êtes enceinte ou allaitez. L'administration de wilate® aux femmes enceintes ou allaitant n'est pas documentée. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant

- de recevoir wilate®.
- Vous devez subir des procédures chirurgicales.
 - Vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des ingrédients non médicinaux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec wilate®:

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue avec wilate®.

Comment prendre wilate®:

Dose habituelle:

Comme la posologie et la durée du traitement dépendent de votre tableau clinique, du type et de la gravité de vos hémorragies et de vos concentrations de FvW et/ou FVIII:C, votre médecin décidera individuellement avec vous de votre traitement.

Surdosage:

Aucun symptôme de surdosage avec les FvW et FVIII humains n'a été signalé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de wilate®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée:

Il est important de prendre la dose quotidienne totale prescrite afin de s'assurer de tirer profit au maximum du médicament. Si vous oubliez une dose, prenez la dose oubliée dès que possible, et poursuivez ensuite la posologie habituelle. Cependant, si vous oubliez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Continuez avec votre dose normale selon l'horaire régulier, tel qu'il a été prescrit par votre médecin.

Administration:

wilate® est administré par perfusion intraveineuse.

La poudre ne doit être dissoute que juste avant l'injection. Une fois reconstituée, la solution peut être conservée à température ambiante pendant une durée maximale de 4 heures. Néanmoins, pour prévenir toute contamination, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement.

Instructions pour la reconstitution:

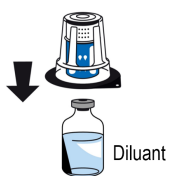


Fig. 1

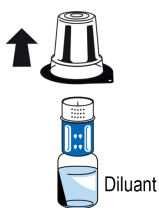


Fig. 2

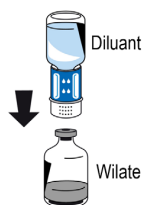
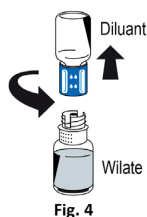


Fig. 3

1. Réchauffer la poudre et le diluant wilate® dans les flacons fermés à la température ambiante (maximum +37 °C). Cette température doit être maintenue lors de la reconstitution.
2. Retirer la capsule plastique des flacons de wilate® et de diluant puis nettoyer le bouchon de caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool
3. Retirer le couvercle de l'emballage externe du dispositif de transfert. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. S'assurer que le dispositif de transfert reste dans l'emballage externe et retourner le dispositif de transfert tout en veillant à aligner le côté des gouttes d'eau bleues avec le flacon de diluant. Pousser le dispositif de transfert tout droit et fermement vers le bas jusqu'à ce que la partie bleue se verrouille en place (fig. 1). Ne pas effectuer de rotation pendant la fixation. Tout en tenant bien le flacon de diluant, retirer avec soin l'emballage externe du dispositif de transfert en faisant bien attention de laisser le dispositif de transfert attaché fermement au flacon d'eau pour injection (fig. 2).
4. En tenant fermement le flacon de wilate® sur une surface plane, retourner rapidement le flacon de diluant (qui est attaché au dispositif de transfert). Placer la partie blanche du dispositif de transfert sur le flacon de wilate® et appuyer vers le bas jusqu'à ce qu'il se verrouille en place (fig. 3). Ne pas effectuer de rotation pendant la fixation. Le diluant sera aspiré dans le flacon de wilate® par succion.

Remarque:

Le dispositif de transfert doit d'abord être attaché au flacon de diluant, puis au flacon de wilate®. Si l'opération n'est pas effectuée dans cet ordre, il y a une perte succion et le diluant ne se transfère pas. Si le diluant n'est pas complètement transféré dans le flacon de wilate® pendant la procédure, contactez votre représentant Octapharma.



5. Les deux flacons toujours attachés, faire tourner le flacon de wilate® (délicatement pour ne pas introduire de bulles) pour s'assurer que le produit est complètement dissous, ce qui donne une solution claire ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune. Une fois le contenu du flacon de wilate® dissout, bien tenir à la fois la partie blanche et la partie bleue du dispositif de transfert. Dévisser le dispositif de transfert en deux pièces séparées avec les flacons toujours attachés (fig. 4) et jeter le flacon de diluant vide et la partie bleue du dispositif de transfert.

Instructions pour l'injection:

En tant que mesure préventive, le rythme cardiaque des patients devrait être mesuré avant et pendant l'injection. Si une hausse marquée du pouls survient, la vitesse d'injection doit être réduite ou l'administration doit être interrompue.

1. Attacher une seringue en plastique jetable stérile à la partie blanche du dispositif de transfert. Retourner l'installation et aspirer le wilate® reconstitué dans la seringue.
2. Une fois la solution de wilate® transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en la maintenant face vers le bas) et détacher le dispositif de transfert de la seringue. Jeter le dispositif de transfert (la partie de plastique blanche) et le flacon vide de wilate®.
3. Nettoyer le site d'injection prévu à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
4. Attacher une aiguille de perfusion adaptée à la seringue.
5. Injecter la solution par voie intraveineuse à une vitesse lente de 2 à 3 ml/minute.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à wilate®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez wilate®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les réactions allergiques telles que l'urticaire, les démangeaisons, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, les frissons, les bouffées vasomotrices, les céphalées, les sensations inhabituelles de fatigue, la somnolence ou l'agitation, les malaises ou les vomissements et les picotements sur la peau, peuvent survenir avec l'utilisation de wilate®. Si ces symptômes surviennent, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien afin de recevoir des conseils avant de continuer le traitement.

Dans de très rares cas, de graves réactions allergiques peuvent survenir. Il peut s'agir d'un choc ou d'un choc anaphylactique. Elles peuvent être accompagnées de difficultés extrêmes à respirer ou d'une perte de conscience. Un traitement d'urgence est requis ; il faut communiquer avec les services d'urgence, le 911 par exemple.

Les patients atteints de la MVW ou d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au FvW ou FVIII. Si les taux plasmatiques d'activité du FvW/FVIII ne sont pas atteints, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées avec une dose appropriée, un essai doit être effectué pour déterminer si les inhibiteurs du FvW/FVIII sont présents. Parfois, le traitement par wilate® cesse de fonctionner en raison de la présence d'inhibiteurs. Si vous vous rendez compte que votre traitement habituel pour les hémorragies ne fonctionne pas, vous devez communiquer avec votre médecin dès que possible. Dans certains cas, des doses plus

élevées de wilate® ou d'un autre produit contenant le FvW/facteur VIII, sont requises. Autrement, différentes options thérapeutiques peuvent être prescrites par le médecin spécialiste dans le traitement de l'hémophilie et/ou MVW.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conserver wilate® et le diluant à une température comprise entre +2°C et +8°C jusqu'à la date d'expiration indiquée. Pendant cette période, wilate® et le diluant peuvent être conservés à température ambiante pour une période ininterrompue de 6 mois (max. +25°C). Si wilate® est stocké à température ambiante (max. +25°C), il doit être utilisé dans les 6 mois ou détruit à l'issue de cette période.

N'exposez pas le médicament à la lumière. Ne congelez pas le médicament. La solution de reconstitution doit être utilisée en une seule occasion. Toute solution restante doit être jetée.

Pour en savoir davantage au sujet de wilate®:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-438-0488.

Le présent feuillet a été rédigé par Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Dernière révision 06 JUN 2025