RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Haemate® P 600 UI FvW / 250 UI FVIII
Poudre et solvant pour solution injectable /pour perfusion
Haemate® P 1200 UI FvW / 500 UI FVIII
Poudre et solvant pour solution injectable /pour perfusion
Haemate® P 2400 UI FvW / 1000 UI FVIII
Poudre et solvant pour solution injectable /pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon Haemate P 600 UI FvW / 250 UI FVIII contient nominalement :
250 UI du facteur VIII de coagulation humain (FVIII)
600 UI du facteur Von Willebrand (FvW)
Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables la solution contient 50 UI/ml du FVIII et 120 UI/ml du FvW.

Un flacon Haemate P 1200 UI FvW / 500 UI FVIII contient nominalement :
500 UI du facteur VIII de coagulation humain (FVIII)
1200 UI du facteur Von Willebrand (FvW)
Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables la solution contient 50 UI/ml du FVIII et 120 UI/ml du FvW.

Un flacon Haemate P 2400 UI FvW / 1000 UI FVIII contient nominalement :
1000 UI du facteur VIII de coagulation humain (FVIII)
2400 UI du facteur Von Willebrand (FvW)
Après reconstitution avec 15 ml d'eau pour préparations injectables la solution contient 66,6 UI/ml du FVIII et 160 UI/ml du FvW.
L'activité (UI) du facteur VIII (FVIII) est déterminée par le dosage chromogène de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'Haemate P est d'environ 2-6 UI de FVIII/mg de protéine.

L'activité du FvW (UI) est déterminée à l'aide d'un test de liaison à la glycoprotéine IbM (FvW:GPIbM) et est exprimée en unités internationales d'activité du co-facteur de la ristocétine du FvW (FvW:RCo).
L'activité spécifique du FvW d'Haemate P est d'environ 5-17 UI de FvW:RCo/mg de protéine.

Haemate P est dérivé du plasma humain.

Excipients :
Sodium :
Haemate P 600 UI FvW / 250 UI FVIII / et Haemate P 1200 UI FvW/500 UI FVIII: environ 113 mmol/l (2,6 mg/ml)
Haemate P 2400 UI FvW / 1000 UI FVIII: environ 150 mmol/l (3,5 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion.
Le lyophilisat se présente sous la forme d'une poudre blanche ou jaune pâle ou d'un solide friable et solvant pour solution pour injection/pour perfusion claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maladie de Von Willebrand (MVW)

Prophylaxie et traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale quand le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)

Prophylaxie et traitement des hémorragies chez des patients avec hémophilie A.

Ce médicament peut être utilisé pour la prise en charge du déficit acquis en facteur VIII et pour le traitement de patients présentant des anticorps dirigés contre le facteur VIII.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement de la maladie de Von Willebrand et de hémophilie A doit être supervisé par un médecin spécialiste dans le traitement des troubles hémostatiques.

Posologie

Maladie de Von Willebrand

Il est important que la dose soit calculé sur base de la quantité UI de FvW :RCo spécifié.

De façon générale, l'administration de 1UI/kg de FvW:RCo fait augmenter le taux plasmatique de FvW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %).

Des concentrations de FvW:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %) doivent être obtenues.

Généralement, les posologies recommandées pour obtenir une hémostase satisfaisante sont de 40-80 UI/kg de facteur Von Willebrand (FvW:RCo) et de 20-40 UI de FVIII:C/kg de poids corporel (p.c).

Il peut être nécessaire d'instaurer une dose initiale de 80 UI/kg de facteur Von Willebrand, notamment chez les patients souffrant d'une maladie de Von Willebrand de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations appropriées nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de maladie de Von Willebrand.

Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme sévère :
Pour la prévention des hémorragies pendant ou après une intervention chirurgicale, l'injection doit commencer 1 à 2 heures avant l'intervention.

Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12-24 heures. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité de l'hémorragie et à la fois des concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C.
Comme pour tout produit contenant un facteur VIII avec un facteur Von Willebrand, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, après 24-48 heures de traitement, le médecin traitant devra envisager de diminuer les doses administrées et/ou d'augmenter les intervalles posologiques, pour éviter une élévation incontrôlée des taux de FVIII:C.

Population pédiatrique
La posologie chez l'enfant est calculée en fonction du poids corporel et est donc généralement fondée sur les mêmes recommandations que pour l'adulte. La fréquence d'administration doit toujours tenir compte de l'efficacité clinique au cas par cas.

Hémophilie A

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est conseillé de surveiller les taux de facteur VIII pour adapter la posologie à administrer et la fréquence des perfusions. En cas d'interventions chirurgicales majeures, notamment, il est indispensable d'effectuer régulièrement un bilan de coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) pour assurer une surveillance précise du traitement de substitution. La réponse au facteur VIII est variable d'un patient à l'autre et les concentrations atteintes in vivo, ainsi que les demi-vies, peuvent être très différentes.

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII devra faire l'objet d'une surveillance chez tous les patients Voir aussi la rubrique 4.4.

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Il est important que la dose soit calculé sur base de la quantité UI de FVIII :C spécifié.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) ou de préférence en UI (par rapport à une norme internationale pour le facteur VIII dans le plasma).

Une UI d'activité de facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII dans un ml de plasma humain normal.

Traitement selon nécessité (on-demand)
Le calcul de la posologie de facteur VIII nécessaire est fondé sur des données empiriques montrant que l'administration d'1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII d'environ 2 % (2 UI/dl) par rapport à l'activité normale.
Le calcul de la posologie nécessaire repose sur la formule suivante :

Unités nécessaires = poids corporel [kg] x augmentation souhaitée du facteur VIII [% ou UI/dl] x 0,5.

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être guidées par l'efficacité clinique au cas par cas.

En présence des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau suivant peut notamment être utilisé à titre indicatif pour établir la posologie la plus appropriée pendant des épisodes hémorragiques et des interventions chirurgicales :

Degré d'hémorragie/ Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence d'administration (heures) /Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	20 - 40	Répéter l'administration toutes les 12-24 heures. Pendant au moins 1 jour, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique (d'après la douleur) ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter la perfusion toutes les 12-24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à la résolution de la douleur ou de l'invalidité aiguë.
Hémorragie à risque vital	60 - 100	Répéter la perfusion toutes les 8-24 heures jusqu'à la disparition du risque vital.
Chirurgie		
Mineure y compris extraction dentaire	30 - 60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la cicatrisation.
Majeure	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8-24 heures, jusqu'à la cicatrisation appropriée de la plaie, puis administration pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité du facteur VIII de 30-60 % (UI/dl).

Prophylaxie
Pour une prophylaxie à long terme contre les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, la posologie habituelle est de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg, tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez les patients jeunes, il peut être nécessaire de recourir à des intervalles posologiques plus courts ou à des doses plus élevées.

Population pédiatrique
Les études cliniques n'ont pas fourni de données concernant la posologie d' Haemate P chez l'enfant.

Mode d'administration
Voie intraveineuse.
Reconstituer le produit conformément aux instructions de la rubrique 6.6. La préparation reconstituée doit être réchauffée à température ambiante ou à température corporelle avant son administration. Injecter lentement par voie intraveineuse à un débit confortable pour le patient. Une fois le produit transféré dans la seringue, il doit être utilisé immédiatement.

Si les quantités à injecter sont importantes, il est possible de recourir à une perfusion. Le produit reconstitué devra alors être transféré dans un

système de perfusion approuvé.

Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 4 ml par minute. Surveiller le patient pour vérifier l'absence de réaction immédiate. En cas de réaction pouvant être due à l'administration d'Haemate P il convient de diminuer le débit de perfusion ou d'arrêter l'injection, en fonction de l'état du patient (voir également la rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, il est recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit administré.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité qui peuvent se manifester par une urticaire généralisée, une oppression thoracique, des sifflements respiratoires, une hypotension et une anaphylaxie. En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc devra être instauré.

Haemate P 600 UI FvW/250 UI FVIII contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Haemate P 1200 UI FvW/500 UI FVIII contient 26 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.
Haemate P 2400 UI FvW/1000 UI FVIII contient 52,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

Maladie de Von Willebrand

Il existe un risque de complications thrombotiques, y compris d'embolie pulmonaire, surtout chez les patients qui ont des facteurs de risque cliniques et biologiques connus (comme durant les périodes péri-opératoires sans thromboprophylaxie, absence de mobilisation précoce, excès de poids, surdosage et cancer). Dès lors, les patients à risque doivent être placés sous observation attentive, à la recherche des signes précoces de thrombose. Une surveillance minutieuse des doses et des heures d'administration est indispensable, surtout chez les patients à haut risque d'événements thrombo-emboliques. Une prophylaxie contre la thrombo-embolie veineuse doit être instaurée conformément aux recommandations actuelles.

Comme pour tout produit qui contient un facteur Von Willebrand, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, les patients qui reçoivent des produits contenant un facteur VIII avec un facteur Von Willebrand devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C, pour éviter une augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Des mesures antithrombotiques doivent être envisagées le cas échéant.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur Von Willebrand peuvent apparaître chez les patients souffrant de la maladie de Von Willebrand, notamment de type 3. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus de FvW:RCo ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, on procèdera à un dosage pour vérifier les concentrations des inhibiteurs du facteur Von Willebrand. Chez les patients ayant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement risque de ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Hémophilie A

Inhibiteurs
La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue de la prise en charge des personnes souffrant d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont généralement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité procoagulante du facteur VIII, quantifiées en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma avec le dosage modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition, mais il persiste tout au long de la vie, bien que le risque soit peu fréquent.

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

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le facteur VIII ne sont pas atteints, ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur VIII doit être effectué. Chez les patients présentant des niveaux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Événements cardiovasculaires
L'administration d'un traitement de substitution du FVIII peut augmenter les risques cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de

risque cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter
Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Sécurité virale
Les mesures standard pour éviter les infections résultant de l'utilisation de produits dérivés du plasma ou du sang humain sont la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que l'inclusion parmi les étapes de fabrication d'une inactivation/élimination efficace des virus. Il n'est toutefois pas possible d'exclure totalement le risque de transmission d'agents infectieux lors de l'utilisation de produits dérivés du plasma ou du sang humain. Cette remarque est également applicable aux virus émergents et autres agents pathogènes encore inconnus.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés, comme le VIH, le VHB et le VHC, et contre le virus non enveloppé VHA.

Toutefois, elles peuvent avoir un intérêt limité contre des virus non enveloppés comme le parvovirus B19.

L'infection à parvovirus B 19 peut être grave chez la femme enceinte (infection fœtale) et chez les personnes souffrant d'une immunodéficience ou d'une hyper-érythropoïèse (par exemple, anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients devant recevoir de façon régulière/répétée des produits dérivés du plasma humain.

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

Aucune interaction du FvW et du FVIII avec d'autres médicaments n'a été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Haemate P n'a fait l'objet d'aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal.

Maladie de Von Willebrand
La situation est différente en ce qui concerne la maladie de Von Willebrand, en raison de sa nature héréditaire autosomique. Les femmes sont encore plus touchées que les hommes en raison des risques hémorragiques spécifiques inhérents aux menstruations, à la grossesse, au travail, à l'accouchement, et aux complications gynécologiques. Les données après-commercialisation montrent que le traitement substitutif par facteur Von Willebrand peut être recommandé dans le traitement et la prévention des hémorragies aiguës. Toutefois, il n'existe actuellement aucune étude clinique sur le traitement de substitution par facteur Von Willebrand pendant la grossesse ou l'allaitement.

Haemophilie A
Etant donnée la faible fréquence de l'hémophilie A chez la femme, il n'existe pas de données concernant l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement.

L'administration de facteur Von Willebrand et de facteur VIII ne doit donc être envisagée pendant la grossesse et l'allaitement que si elle est clairement indiquée.

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

Haemate P n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables suivants reposent sur les résultats des données après-commercialisation.

Résumé du profil de sécurité

Pendant le traitement avec Haemate P chez les adultes et les adolescents les effets indésirables suivants peuvent survenir : une hypersensibilité ou des réactions allergiques, des événements thromboemboliques et pyrexie. De plus les patients peuvent développer des inhibiteurs du FVIII et FvW.

Liste des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est fondé sur la classification système-organe MedDRA.

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

MedDRA SOC	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hypervolémie Hémolyse Inhibition FvW inhibition FVIII	Indéterminée Indéterminée Très rare Peu fréquent (PTPs)* Très fréquent (PUPs)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions allergiques)	Très rare
Affections vasculaires	Thrombose Évènements thrombo-emboliques	Très rare Très rare

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs= patients préalablement traités. PUPs = patients non préalablement traités.

Description de certains effets indésirables

- *Affections hématologiques et du système lymphatique*

L'apparition de signes d'une hypervolémie devra être étroitement surveillée chez tous les patients, notamment en cas d'administration de doses très importantes ou répétées, de présence d'inhibiteurs ou de soins pré- et post-chirurgicaux. De plus, l'apparition de signes d'hémolyse intravasculaire et/ou de diminution de l'hématocrite devra être surveillée chez les patients des groupes sanguins A, B et AB.

- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Une fièvre a été observée en de très rares occasions.

- *Affections du système immunitaire*

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angio-œdème, sensations de brûlures et de picotements au site de perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée ou non, céphalées, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, sifflements respiratoires) ont été observées très rarement et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Maladie de Von Willebrand

- *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Von Willebrand peuvent apparaître, très rarement, chez les patients souffrant de maladie de Von Willebrand, notamment de type 3. Dans ce cas, on observera une réponse clinique insuffisante. Il s'agit d'anticorps précipitants, qui peuvent apparaître en même temps que les réactions anaphylactiques. La présence d'inhibiteur devra donc être évaluée chez les patients présentant une réaction anaphylactique.

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

- *Affections vasculaires*

Il existe très rarement un risque de survenue d'événements thrombotiques/thrombo-emboliques (incluant une embolie pulmonaire). Une surveillance minutieuse des doses et des heures d'administration est indispensable, surtout chez les patients à haut risque de thrombo-embolie (grand âge, obésité et utilisation concomitante de contraceptifs oraux). Une évaluation clinique doit en outre être réalisée, sous l'angle du risque de thrombose, chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale.

L'administration de facteur Von Willebrand peut s'accompagner d'une élévation excessive et prolongée des taux plasmatiques de FVIII:C, susceptible d'augmenter le risque d'événements thrombotiques (voir également rubrique 4.4).

Hémophilie A

- *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Haemate P. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Pour les informations relatives à la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique
La fréquence, le type et la sévérité des effets secondaires chez les enfants sont supposés comparables à ceux de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique:
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable lié à un surdosage par facteur Von Willebrand et facteur VIII n'a été rapporté à ce jour. Toutefois, le risque de thrombose ne peut pas être exclu en cas de surdosage majeur, notamment avec les produits contenant un facteur VIII avec un facteur Von Willebrand, à forte teneur en facteur VIII.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-hémorragiques : facteurs de coagulation, facteur Von Willebrand et facteur VIII de coagulation humain en association.
Code ATC : B02BD06

Facteur Von Willebrand

Haemate P agit de la même manière que le facteur Von Willebrand endogène.

Outre son rôle de protection du facteur VIII, le facteur Von Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire et joue le rôle principal dans l'agrégation plaquettaire.

L'apport de facteur Von Willebrand permet de corriger à deux niveaux les troubles de l'hémostase observés chez les malades présentant un déficit en facteur Von Willebrand (maladie de Von Willebrand) :
- Ayant la propriété de se lier au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire, le facteur Von Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion, ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement du temps de saignement. Cet effet apparaît immédiatement et dépend en grande partie de la teneur en multimères de facteur Von Willebrand de haut poids moléculaire.
- Le facteur Von Willebrand permet de corriger de façon différée le déficit en facteur VIII associé. Administré par voie intraveineuse, le facteur Von Willebrand se fixe au facteur VIII endogène (normalement produit par le patient) et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. C'est la raison pour laquelle l'administration de facteur Von Willebrand pur (produit contenant du facteur Von Willebrand mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un léger délai après la première injection.

L'administration d'une préparation contenant un concentré de facteur VIII avec le facteur Von Willebrand permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

Facteur VIII
Haemate P agit de la même manière que le facteur VIII endogène.

Le complexe de facteur VIII/facteur Von Willebrand est composé de deux molécules (facteur VIII et facteur Von Willebrand) ayant des fonctions physiologiques différentes.
Après perfusion chez un hémophile, le facteur VIII se fixe sur le facteur Von Willebrand dans la circulation sanguine.

Une fois activé, le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX activé, afin d'activer le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire liée au sexe, se manifestant par des troubles de la coagulation dus à la diminution des taux plasmatiques de facteur VIII, qui se traduisent par des hémorragies profuses dans les articulations, les muscles ou les organes internes. Ces hémorragies peuvent être spontanées, accidentelles ou résulter d'un traumatisme chirurgical. Le traitement de substitution permet d'augmenter les concentrations plasmatiques de VIII et donc, de corriger temporairement le déficit et les tendances aux hémorragies.

Il est à noter que le taux annualisé d'hémorragies (TAHS) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Facteur Von Willebrand
Les propriétés pharmacocinétiques d'Haemate P ont été évaluées chez 28 patients souffrant de la maladie de Von Willebrand [type 1 n = 10 ; type 2A n = 10 ; type 2M n = 1, type 3 n = 7] en dehors de toute hémorragie. La demi-vie médiane finale du FvW:RCo (modèle à deux compartiments) a été de 9,9 heures (intervalle : 2,8 à 51,1 heures). La demi-vie médiane initiale a été de 1,47 heures (intervalle : 0,28 à 13,86 heures).
La récupération médiane *in vivo* de l'activité du FvW:RCo a été de 1,9 (UI/dl) / (UI/kg) [intervalle de 0,6 à 4,5 (UI/dl) / (UI/kg)]. L'aire médiane sous la courbe (AUC) a été de 1664 UI/dl*h ([intervalle : 142 à 3846 UI/dl*h), le temps médian de présence (MRT) de 13,7 heures (intervalle de 3,0 à 44,6 heures) et la clairance moyenne de 4,81 ml/kg/h (intervalle de 2,08 à 53,0 ml/kg/h).

Les pics plasmatiques de facteur Von Willebrand sont généralement atteints environ 50 min après l'injection. Les pics de facteur VIII sont atteints entre 1 et 1,5 h après l'injection.

Facteur VIII
Après injection intraveineuse, l'activité plasmatique du facteur VIII augmente rapidement (FVIII:C), puis diminue rapidement dans un premier temps et ensuite plus lentement. Les études réalisées chez des patients souffrant d'hémophilie A ont démontré une demi-vie médiane de 12,6 heures (intervalle : 5,0 à 27,7 heures). Une récupération globale médiane de facteur VIII *in vivo* atteignant 1,73 UI/dl par UI/kg (intervalle : 0,5 – 4,13) a été obtenue. Dans une étude, le temps médian de présence (MRT) a été de 19,0 heures (intervalle : 14,8 à 40,0 heures), l'aire médiane sous la courbe (AUC) de 36,1 (% * heures) / (UI/kg) (intervalle : 14,8 à 72,4 (% * heures) / (IU kg) et la clairance médiane de 2,8 ml/h/kg (intervalle : 1,4 à 6,7 ml/h/kg).

Population pédiatrique
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients de moins de 12 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principes actifs d'Haemate P sont le facteur VIII et le facteur Von Willebrand, provenant de plasma humaine et agissant comme les constituants endogènes du plasma. L'administration de doses uniques d'Haemate P chez différentes espèces animales n'a pas révélé d'effets toxiques. Les études pré cliniques à doses répétées (toxicité chronique, cancérogénicité et mutagénicité) ne peuvent pas raisonnablement être réalisées avec des modèles animaux classiques en raison de l'apparition d'anticorps après l'administration de protéines humaines hétérologues.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine
Acide aminoacétique
Chlorure de sodium
Citrate de sodium

Hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (en faibles quantités pour l'ajustement du pH)

Solvant fourni : Eau pour préparations injectables 5/10/15 ml.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.1.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante (max. +25 °C). D'un point de vue microbiologique, comme Haemate P ne contient aucun conservateur, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si l'administration n'est pas immédiate, la conservation ne doit pas dépasser 3 heures à température ambiante.

Une fois le produit transféré dans la seringue, il doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler. Conserver les flacons d'injection dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements primaires

Flacons principe actif :
600 UI FvW / 250 UI FVIII: Flacons pour préparations injectables en verre tubulaire incolore de type I (Ph. Eur.), fermés avec un bouchon pour perfusion en caoutchouc (sans latex), un disque en plastique et une capsule en aluminium.
1200 UI FvW / 500 UI FVIII et 2400 UI FvW / 1000 UI FVIII: Flacons pour préparations injectables en verre moulé incolore de type II (Ph. Eur.), fermés avec un bouchon pour perfusion en caoutchouc (sans latex), un disque en plastique et une capsule en aluminium.

Flacons de solvant (eau pour préparations injectables) :
Flacons pour préparations injectables en verre de Type I (Ph. Eur.) avec surface interne traitée, incolore, fermée avec un bouchon pour perfusion en caoutchouc (sans latex), un disque en plastique et une capsule en aluminium.

Présentations
Boîte de 600 UI FvW / 250 UI FVIII contenant:
1 flacon de substance sèche
1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables
1 dispositif de transfert 20/20 avec filtre

Kit d'administration (boîte intérieure) :
1 seringue à usage unique de 5 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

Boîte de 1200 FvW / 500 UI FVIII contentant :
1 flacon de substance sèche
1 flacon de 10 ml d'eau pour préparations injectables
1 dispositif de transfert 20/20 avec filtre

Kit d'administration (boîte intérieure) :
1 seringue à usage unique de 10 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

Boîte de 2400 FvW / 1000 UI FVIII contenant :
1 flacon de substance sèche
1 flacon de 15 ml d'eau pour préparations injectables
1 dispositif de transfert 20/20 avec filtre

Kit d'administration (boîte intérieure) :
1 seringue à usage unique de 20 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons alcoolisés
1 pansement non stérile

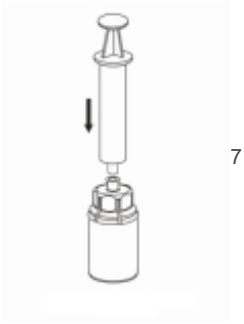
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions générales
- La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement à la recherche de particules ou de décoloration particulière avant l'administration. Même si les instructions relatives à la procédure de reconstitution sont strictement suivies, il n'est pas rare que des flocons ou des particules persistent. Le filtre intégré au dispositif Mix2Vial supprime complètement ces particules. La filtration n'interfère pas sur le calcul des posologies. Ne pas utiliser de solutions troubles à l'œil nu ou contenant encore des flocons ou des particules après la filtration.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués dans des conditions aseptiques.

Reconstitution :
- Laisser le flacon de solvant à température ambiante.
- Retirer les capsules des flacons d'Haemate P et de solvant et appliquer une solution aseptique sur les bouchons en caoutchouc. Laisser sécher avant l'ouverture du conditionnement du dispositif Mix2Vial.

 1	1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage.
 2	2. Placer le flacon d'injection de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage, enfoncer le bout bleu **tout droit vers le bas** à travers le bouchon du flacon d'injection de solvant.
 3	3. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant **verticalement** vers le haut. Bien s'assurer que vous avez seulement retiré l'emballage et que le dispositif Mix2Vial est bien resté en place.
 4	4. Poser le flacon d'injection d'Haemate P sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon d'injection de solvant-dispositif Mix2Vial et pousser le bout de la partie transparente **tout droit vers le bas** à travers le bouchon du flacon d'injection d'Haemate P. Le solvant coule automatiquement dans le flacon d'injection d'Haemate P.
 5	5. En maintenant la partie d'Haemate P reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons d'injection en dévissant le dispositif Mix2Vial pour éviter la formation excessive de mousse lors de la dissolution d'Haemate P. Jeter le flacon d'injection de solvant avec la partie bleue attachée de l'adaptateur Mix2Vial.
 6	6. Tourner délicatement le flacon d'injection d'Haemate P avec la partie transparente jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.

 7	7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon d'injection d'Haemate P reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial. Injecter l'air dans le flacon d'injection d'Haemate P.

Prélèvement

 8	8. Tout en maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et prélever le contenu du flacon d'injection de produit dans la seringue en tirant lentement sur le piston.
 9	9. Une fois la solution transférée dans la seringue d'injection, saisir fermement le corps de la seringue (le piston étant toujours orienté vers le bas) et déconnecter le dispositif Mix2Vial de la seringue d'injection.

Pour injecter Haemate P, il est recommandé d'utiliser des seringues en plastique jetables car les surfaces des seringues en verre ont tendance à coller avec des solutions de ce type.

Administrer lentement la solution par voie intraveineuse (voir rubrique 4.2), en veillant à ne pas faire pénétrer de sang dans la seringue remplie de produit.

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

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Allemagne

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

Belgique :
Haemate® P 600 UI FvW / 250 UI FVIII : BE154481
Haemate® P 1200 UI FvW / 500 UI FVIII : BE179015
Haemate® P 2400 UI FvW / 1000 UI FVIII : BE179024

Luxembourg:
Haemate P 600 UI vWF/250 UI FVIII : 1997095755

- 0137829

Haemate P 1200 UI vWF/500 UI FVIII : 1997095756

- 0137538

Haemate P 2400 UI vWF/1000 UI FVIII : 1987095757

- 0137541

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

Date de première autorisation : 04 juin 1991
Date du dernier renouvellement : 10 novembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2024