

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur von Willebrand + Facteur
VIII humains**
Nom commercial :
EQWILATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 1

Création : Mars 2020
Révision : -

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

**Classe pharmaco thérapeutique: Antihémorragiques,
Facteur Willebrand et Facteur VIII de coagulation humain en association,
Code ATC : B02BD06.**

MAJ 08/2019 Extraits RCP - Source : ANSM révision 3 du 06/08/2019 ([500UI/500UI](#) et [1000UI/1000UI](#))

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament dérivé du sang (soumis à traçabilité).
- Médicament soumis à une prescription hospitalière
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie de Willebrand doit être coordonnée par les médecins spécialistes de l'hémostase des Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) et du Centre de Référence de la MW (CRMW) dans le cadre de la Filière de Santé Maladies rares (FSMR) : Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHémo) ([cf HAS/PNDS 09/2018](#)).

Le médecin du CRC-MHC remet au patient une carte de soins et d'urgence, précisant le type de la MW et les traitements appropriés, à présenter aux professionnels de santé amenés à le prendre en charge.

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un spécialiste du traitement des troubles de la coagulation.

Suivi du traitement :

- Pendant le traitement : détermination du taux du facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions.
- Réponse au facteur VIII : variation possible d'un patient à l'autre en termes de demi-vie et de récupération → nécessité d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit ou une surcharge pondérale.
- Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure: contrôle indispensable du traitement substitutif par des tests de coagulation (activité plasmatique du facteur VIII).

Modalités d'administration

- **Voie intraveineuse**
- **La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 2 à 3 mL/min**

Posologie

Indication	Posologie recommandée / voie d'administration		
Maladie de von Willebrand (MVW)			
• Calcul de la dose en fonction du nombre d'UI de FVW :RCo. • En général, 1UI/kg de FVW :RCo et 1UI/kg de FVIII :C augmentent les taux plasmatiques de chaque protéine de 1.5 à 2% de l'activité normale • Habituellement, environ 20 à 50UI d'Eqwilate® /kg de poids corporel sont nécessaires pour assurer l'hémostase (ceci permet d'augmenter le FVW :RCo et le FVIII :C d'environ 30 à 100% chez les patients)			
Prévention des hémorragies lors d'une chirurgie ou en cas de traumatisme sévère	Injection à débiter 1 à 2h avant l'intervention, suivi d'une dose appropriée toutes les 12 à 24h. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C Cible : il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo ≥ 60UI/dl (60%) et de FVIII:C ≥40UI/dl (40%). N.B : Suivre le taux plasmatique de FVIII:C afin de détecter la persistance éventuelle d'un taux plasmatique trop élevé de FVIII:C susceptible d'accroître le risque d'évènements thrombotiques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risques cliniques ou biologiques.		
Prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand	20 - 40 UI /kg de poids corporel, 2 à 3 fois par semaine. <u>Patients adultes présentant des saignements gastro-intestinaux</u> : des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires.		
Hémophilie A			
• La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en FVIII, de la localisation, de l'importance du saignement, et de l'état clinique du patient • 1UI de FVIII = quantité de FVIII présente dans 1mL de plasma humain normal			
Traitement à la demande	1UI de FVIII par kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1.5 à 2% de l'activité normale. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante : Unités nécessaires = poids corporel [kg] x augmentation souhaitée en FVIII [% ou UI/dl] x 0,5 La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en tenant compte de l'efficacité clinique individuelle. En cas de survenue de l'un des accidents hémorragiques suivants, l'activité en FVIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou UI/dl) pour la durée du traitement correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé pour aider à déterminer la dose nécessaire en cas d'accidents hémorragiques et d'intervention chirurgicale :		
	Degré d'hémorragie / Type de chirurgie	Taux de facteur VIII requis [(UI/dL) ou (%)]	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
	Hémorragie		
	Début d'hémarthrose de saignement musculaire ou de saignement oral	20-40	Renouveler toutes les 12 a 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique caractérisé par la disparition de la douleur, ou l'obtention de la cicatrisation.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur von Willebrand + Facteur
VIII humains**
Nom commercial :
EQWILATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 1

Création : Mars 2020
Révision : -

	Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et du handicap aigu.
	Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition du risque vital.
	Chirurgie		
	Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
	Chirurgie majeure	80-100 (pré et post-opératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du facteur VIII entre 30% et 60%.
Prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A sévère	<u>Doses habituelles</u> : 20 à 40UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les 2 à 3 jours Dans certains cas, particulièrement les jeunes patients, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus importantes peuvent être nécessaires.		
Perfusion continue	Une analyse pharmacocinétique doit être réalisée préalablement à l'intervention chirurgicale afin d'obtenir une estimation de la clairance Vitesse de perfusion initiale (UI/kg/h) = clairance (ml/kg/h) x concentration à l'équilibre désirée (UI/ml) Après les 24h de perfusion continue, la clairance doit être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre avec la concentration mesurée et la vitesse de perfusion connue.		

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

(Sources : [ANSM/RCP](#) et [Thésaurus ANSM 03/2018](#))

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

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Hypersensibilité	• Inform les patients sur les signes précoces d'hypersensibilité (comprenant des réactions urticariennes, une urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration asthmatiforme, une hypotension et une anaphylaxie) • Interrompre immédiatement l'administration et contacter le médecin référent, si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent • En cas de choc : instaurer le traitement médical standard relatif à l'état de choc
Vaccination	Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients traités régulièrement ou de façon répétitive des concentrés de FVW/FVIII plasmatiques humaines est recommandée.
Présence de sodium	• Jusqu'à 2.55 mmol de sodium (58.7mg) dans un flacon d'Eqwilate® 500UI

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur von Willebrand + Facteur
VIII humains**
Nom commercial :
EQWILATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 1

Création : Mars 2020
Révision : -

	FVIII/500UI FVW Jusqu'à 5.1 mmol de sodium (117.3mg) dans un flacon d'Eqwilate® 1000 FWIII/1000UI FVW.
MALADIE DE VON WILLEBRAND	
Evènements thromboemboliques	Surveiller les signes précoces de thrombose chez les patients à risque. Une prophylaxie contre une thrombo-embolie veineuses doit être mise en place, conformément aux recommandations. Surveiller étroitement les taux plasmatiques de FVIII:C (en raison du risque d'augmentation excessive lors d'un traitement prolongé, susceptible d'accroître le risque d'évènements thrombotiques. Des mesures anti-thrombotiques doivent être envisagées le cas échéant).
Anticorps neutralisants	<i>Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVW peuvent apparaître chez les patients souffrant de la MVW notamment de type 3.</i> Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le FVW :RCo ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec des doses appropriées → rechercher la présence inhibiteur du FVW par un test biologique approprié. <i>Chez des patients possédant des concentrations élevées d'inhibiteurs, le traitement par FVW ne peut pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées.</i> <i>NB : Le suivi de ces patients doit être réalisé par des médecins expérimentés dans le traitement de patients présentant des troubles de l'hémostase.</i>
HEMOPHILIE A	
Anticorps neutralisants	<i>Le risque de développer des inhibiteurs du FVIII est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition et présent tout au long de la vie bien qu'il soit peu fréquent.</i> La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteur ; un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou contrant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs. <i>Chez des patients possédant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement par FWIII ne peut pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées.</i> <i>NB : Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du FVIII.</i>
Evènements cardiovasculaires	Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, le traitement de substitution en facteurs VIII peut augmenter le risque cardiovasculaire
Complications liées au cathéter	Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être envisagé.

FERTILITE GROSSESSE ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le site du CRAT le [03/2020](#)

	Maladie de von Willebrand	Hémophilie A	Niveau de preuve
Grossesse et Allaitement	A n'utiliser qu'en cas de nécessité absolue chez les femmes présentant un déficit en FVW en prenant en compte que du fait que l'accouchement augmente le risque d'accidents hémorragiques chez ces patientes	A n'utiliser qu'en cas de nécessité absolue	Chez l'homme et l'animal : pas de données

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur von Willebrand + Facteur
 VIII humains**
 Nom commercial :
EQWILATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 1

Création : Mars 2020
 Révision : -

Fertilité	Chez l'homme et l'animal : pas de données
------------------	---

CENTRES DE REFERENCE Source : **ORPHANET 02/2019**, Centre de référence (**MHemo**)

ORPHA:98878 Hémophilie A

ORPHA:903 Maladie de von Willebrand

PARIS	CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	CHU Paris - Hôpital Robert Debré	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin, Site Cochin	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F.Widal - Hôpital Lariboisière ok	Centre de Référence de la Maladie de Willebrand - Site constitutif
LE CHESNAY	Centre hospitalier de Versailles - Hôpital André Mignot	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
LE KREMLIN BICÊTRE	GHU Paris-Sud Hôpital de Bicêtre	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
MONTMORENCY	Hôpital Simone Veil	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC