

MENTIONS LEGALES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable.

VEYVONDI 1300 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 650/1300 UI de vonicog alfa. VEYVONDI contient environ 130UI/ml de vonicog alfa après reconstitution.

L'activité spécifique de VEYVONDI est d'environ 110 UI de FVW:RCo/mg de protéine.

L'activité du FVW (UI) est mesurée à l'aide du dosage de l'activité du cofacteur ristocétine de la Pharmacopée européenne (FVW: RCo). L'activité du cofacteur ristocétine du facteur von Willebrand recombinant humain a été déterminée par rapport à la référence internationale pour le concentré de facteur von Willebrand (OMS).

Vonicog alfa est un facteur von Willebrand recombinant purifié humain (FVWr). Il est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) sans ajout de protéines exogènes d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Le produit contient uniquement des quantités infimes de facteur VIII de coagulation recombinant humain ($\leq 0,01$ UI de FVIII/UI de FVW: RCo), déterminées par le dosage chromogène du facteur VIII (FVIII) de la Pharmacopée européenne.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

Le solvant est une solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VEYVONDI est indiqué chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué pour

- le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale
- la prévention des saignements d'origine chirurgicale.

VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement de la maladie de von Willebrand doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles de l'hémostase.

Posologie

La posologie et la fréquence d'administration sont laissées à l'appréciation du médecin et doivent être adaptées à chaque patient en fonction de son poids, du type et de la sévérité des épisodes de saignement/de l'intervention chirurgicale, sur la base d'une surveillance des paramètres cliniques et biologiques appropriés. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge ou en insuffisance pondérale.

De façon générale, 1 UI/kg de poids corporel (FVW:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %).

L'hémostase ne peut pas être garantie tant que l'activité du facteur VIII coagulant (FVIII:C) n'a pas atteint au moins 0,4 UI/ml (≥ 40 % de l'activité normale). En fonction des taux initiaux de FVIII:C des patients, une seule perfusion de FVW:RCo conduira, dans la majorité des cas, à une augmentation de plus de 40 % de l'activité du FVIII:C endogène dans les 6 heures qui suivent la perfusion, avec un maintien de ce taux jusqu'à 72 heures après celle-ci. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité du saignement et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. Si le taux plasmatique initial de FVIII:C du patient est < 40 % ou n'est pas connu et chaque fois que l'hémostase doit être corrigée rapidement, comme dans le traitement d'une hémorragie aiguë, d'un traumatisme sévère ou en cas d'une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire d'administrer un facteur VIII recombinant avec la première perfusion de VEYVONDI, afin d'obtenir un taux plasmatique hémostatique de FVIII:C.

Toutefois, s'il n'est pas nécessaire de parvenir à une augmentation immédiate du taux de FVIII:C ou si le taux initial est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas co-administrer de FVIII:R au moment de la première perfusion de VEYVONDI.

En cas de saignement ou d'intervention chirurgicale majeurs nécessitant des perfusions fréquentes et répétées, il est conseillé de surveiller le taux de FVIII:C, afin de décider si le FVIII:R doit être administré lors des perfusions ultérieures et d'éviter une augmentation excessive du taux de FVIII:C.

Traitement des épisodes de saignement (traitement à la demande)

Début du traitement

La première dose de VEYVONDI doit être comprise entre 40 et 80 UI/kg de poids corporel. Il convient d'obtenir des concentrations de substitution de FVW:RCo $> 0,6$ UI/ml (60 %) et de FVIII:C $> 0,4$ UI/ml (40 %). Le Tableau 1 fournit les recommandations posologiques pour le traitement des hémorragies mineures et majeures.

Pour contrôler le saignement, VEYVONDI doit être administré avec du facteur VIII recombinant si les concentrations de FVIII:C sont < 40 % ou ne sont pas connues. Le calcul de la dose de FVIII:R doit se baser sur la différence entre la concentration plasmatique initiale de FVIII:C du patient et la concentration plasmatique maximale souhaitée de FVIII:C pour parvenir à une concentration plasmatique appropriée de FVIII:C, correspondant à une récupération moyenne approximative de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Il faut d'abord administrer la dose complète de VEYVONDI, puis celle du FVIII:R dans les 10 minutes qui suivent.

Calcul de la dose :

Dose de VEYVONDI [UI] = dose [UI/kg] x poids [kg]

Perfusions ultérieures :

Une dose de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI doit ensuite être perfusée toutes les 8 à 24 heures, en respectant les intervalles posologiques indiqués dans le Tableau 1, ou selon l'état clinique du patient. Dans les épisodes de saignements majeurs, il convient de maintenir des concentrations minimales de FVW:RCo supérieures à 50 % aussi longtemps que nécessaire.

Les études cliniques montrent qu'après substitution du FVW, les taux de FVIII endogène restent normaux ou près de la normale aussi longtemps que VEYVONDI est administré.

Tableau 1
Recommandations posologiques pour le traitement des hémorragies mineures et majeures

Hémorragie	Dose initiale ^a (UI de FVW:RCo/kg de poids corporel)	Doses suivantes
Mineure (épistaxis, saignement buccal, ménorragie p. ex.)	40 à 50 UI/kg	40 à 50 UI/kg toutes les 8 à 24 heures (ou aussi longtemps que l'état clinique le nécessite)
Majeure ^b (épistaxis réfractaire ou sévère, ménorragie, saignement gastro-intestinal, traumatisme du système nerveux central, hémarthrose ou hémorragie traumatique p. ex.)	50 à 80 UI/kg	40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 heures pendant 2 à 3 jours environ (ou aussi longtemps que l'état clinique le nécessite)

^aSi un FVIIIr est administré, consulter la notice du FVIIIr pour connaître les instructions de reconstitution et d'administration.

^bUn saignement peut être considéré comme majeur si une transfusion de concentré de globules rouges est requise ou potentiellement indiquée, ou si le saignement survient dans un site anatomique critique (hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale p. ex.)

Prévention des saignements/hémorragies et traitement dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée

Avant l'intervention chirurgicale :

Chez les patients dont la concentration de FVIII est inadéquate, une dose de 40 à 60 UI/kg VEYVONDI doit être administrée 12 à 24 heures avant de commencer l'intervention non urgente (dose préopératoire) afin d'assurer une concentration préopératoire endogène de FVIII d'au moins 0,4 UI/ml dans le cas de chirurgies mineures et au moins 0,8 UI/ml dans le cas de chirurgies majeures.

Pour la prévention des saignements excessifs en cas de chirurgie programmée, dans les 3 heures qui précèdent tout acte chirurgical, les concentrations de FVIII:C doivent être évaluées. Si les concentrations de FVIII:C sont au niveau des concentrations cibles recommandées de :

- au moins 0,4 UI/ml pour une chirurgie mineure et buccale et
- au moins 0,8 UI/ml pour une chirurgie majeure

une dose de VEYVONDI seul doit être administrée dans l'heure qui précède l'acte chirurgical.

Si les concentrations de FVIII:C ne sont pas aux valeurs cibles recommandées, le FVIIIr doit être administré en plus du vonicog alfa pour augmenter les concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C dans l'heure qui précède la procédure. Veuillez consulter le **Tableau 2** pour connaître les concentrations cibles recommandées de FVIII:C. La dose varie selon les concentrations de FVW et de FVIII du patient, le type et la sévérité du saignement attendu.

Tableau 2
Pics des concentrations plasmatiques cibles recommandées de FVW:RCo et de FVIII:C à obtenir avant la chirurgie pour la prévention de saignements excessifs pendant et après une intervention chirurgicale

Type de chirurgie	Concentration plasmatique	Concentration plasmatique	Calcul de la dose de FVWr (devant être administrée dans l'heure qui précède la
--------------------------	----------------------------------	----------------------------------	---

	maximale cible de FVW:RCo	maximale cible de FVIII:C^a	chirurgie) (UI de FVW:RCo requise)
Mineure	0,50 - 0,60 UI/ml	0,40 - 0,50 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RP ^c
Majeure	1 UI/ml	0,80 - 1 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RP ^c

^a L'administration de FVIIIr supplémentaire peut être nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales cibles recommandées de FVIII:C. Les recommandations posologiques doivent être basées sur la récupération progressive (RP).

^b Δ = concentration plasmatique maximale cible de FVW:RCo – concentration plasmatique initiale de FVW:RCo

^c RP = récupération progressive mesurée chez le patient. Si la RP n'est pas connue, prendre en compte une valeur de RP de 0,02 UI/ml par UI/kg.

Pendant et après l'intervention chirurgicale :

Pendant l'intervention chirurgicale, les concentrations plasmatiques de FVW:RCo et de FVIII:C doivent être contrôlées et le traitement de substitution per- et postopératoire doit être adapté à chaque patient en fonction des résultats pharmacocinétiques, de l'intensité et de la durée du problème hémostatique et des normes de soins de l'établissement. En règle générale, la fréquence d'administration de VEYVONDI pour la substitution postopératoire doit être comprise entre 2 fois par jour et toutes les 48 heures. Veuillez consulter le Tableau 3 pour connaître les recommandations concernant les doses d'entretien suivantes.

Tableau 3

Creux des concentrations plasmatiques cibles recommandées de FVW:RCo et de FVIII:C et durée minimale de traitement pour les doses d'entretien suivantes dans la prévention des saignements excessifs après une intervention chirurgicale

Type de chirurgie	FVW:RCo Concentration plasmatique minimale cible		FVIII:C Concentration plasmatique minimale cible		Durée minimale du traitement	Fréquence d'administration
	Jusqu'à 72 heures après l'intervention	Plus de 72 heures après l'intervention	Jusqu'à 72 heures après l'intervention	Plus de 72 heures après l'intervention		
Mineur	≥ 0,30 UI/ml	-	> 0,40 UI/ml -		48 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours
Majeur	> 0,50 UI/ml	> 0,30 UI/ml	> 0,50 UI/ml	> 0,40 UI/ml	72 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

VEYVONDI est administré par voie intraveineuse.

Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration.

Le débit d'administration doit être suffisamment lent pour être confortable pour le patient, et ne doit pas dépasser 4 ml/min. Le patient doit être surveillé afin de déceler toute réaction immédiate. En cas de survenue d'une réaction, telle qu'une tachycardie, pouvant être reliée à l'administration du médicament, il convient de diminuer le débit de perfusion ou d'arrêter l'injection, en fonction de l'état clinique du patient.

Lorsqu'une co-administration de FVWr et de FVIIIr est considérée comme nécessaire, les deux produits peuvent être prémélangés dans la même seringue pour obtenir la dose appropriée. Le contenu de chaque flacon de FVWr et de FVIIIr peut donc être prélevé dans une seule seringue à l'aide d'un dispositif de reconstitution neuf distinct (voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités).

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients présentant une hémorragie active, il est recommandé de co-administrer un FVIII avec VEYVONDI comme traitement de première intention et en fonction des concentrations de FVIII (voir rubrique 4.2).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicaux biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doit être clairement enregistré.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (dont une anaphylaxie), peuvent survenir. Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité, qui peuvent se manifester notamment par une tachycardie, une oppression thoracique, des sibilances et/ou une détresse respiratoire aiguë, une hypotension, une urticaire généralisée, un prurit, une rhinoconjonctivite, un œdème, une léthargie, des nausées, des vomissements, une paresthésie, des impatiences, et peuvent évoluer en choc anaphylactique. En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc devra être instauré.

Les patients doivent être étroitement suivis et correctement surveillés afin de détecter tout symptôme éventuel, et ce pendant toute la durée de la perfusion. Si des signes et des symptômes de réactions allergiques sévères apparaissent, interrompre immédiatement l'administration de VEYVONDI et dispenser les soins appropriés au patient.

Un traitement ainsi qu'un matériel médical adéquats doivent être disponibles immédiatement pour parer à une éventuelle réaction anaphylactique, en particulier chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques.

VEYVONDI contient des quantités infimes d'immunoglobulines G de souris (MuIgG) et de protéines de hamster (≤ 2 ng/UI de VEYVONDI). Les patients traités avec ce médicament peuvent développer des réactions d'hypersensibilité à ces protéines de mammifères non humaines. VEYVONDI contient des quantités infimes de facteur VIII de coagulation recombinant.

Thrombose et embolie

Il existe un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risques cliniques ou biologiques connus de thrombose, y compris des taux faibles d'ADAMTS13. Par conséquent, les patients à risque doivent être surveillés afin de détecter les premiers signes de thrombose, et des mesures prophylactiques antithromboemboliques doivent être instaurées conformément aux recommandations et norme de soins actuelles.

Les patients qui nécessitent des doses fréquentes de VEYVONDI en association à du facteur VIII recombinant doivent bénéficier d'une surveillance des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'éviter une augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques.

Tout FVIII administré avec VEYVONDI doit être un produit contenant du FVIII pur. Toute association avec un produit contenant du FVIII et du FVW pourrait constituer un risque supplémentaire d'événement thrombotique.

Anticorps neutralisants (inhibiteurs)

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 pour le (FVW:RCo) ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose correcte, un test approprié devra être réalisé afin de rechercher la présence d'inhibiteurs du facteur von Willebrand. Chez les patients présentant un taux élevé d'anticorps anti-FVW, le traitement par facteur von Willebrand peut être inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Le traitement des patients atteints de la MvW et possédant des titres élevés d'anticorps (en raison d'un traitement antérieur par FVWdp) peut nécessiter une dose plus élevée pour compenser l'effet des anticorps. Ces patients peuvent être traités cliniquement par l'administration de doses supérieures de vonicog alfa, en fonction de leurs données pharmacocinétiques.

Considérations liées aux excipients

Ce médicament contient 5,2 mg de sodium par flacon de 650 UI ou 10,4 mg de sodium par flacon de 1300 UI. Cela correspond à 2,2 % de l'apport maximum journalier recommandé par l'OMS, soit 2 g de sodium pour un adulte de 70 kg et une dose de 80 UI/kg de poids corporel, qui doit être pris en compte pour les patients qui suivent un régime hyposodé contrôlé.

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

Aucune interaction entre les produits contenant du facteur von Willebrand humain et d'autres médicaments n'est connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Grossesse

L'expérience dans le traitement des femmes enceintes ou qui allaitent n'est pas disponible. VEYVONDI doit être administré aux femmes enceintes seulement si le médicament a clairement été indiqué, en prenant en considération que l'accouchement confère un risque accru d'événements hémorragiques chez ces patientes.

Allaitement

On ne sait pas si VEYVONDI est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, VEYVONDI doit être administré aux femmes qui allaitent en présentant une carence en facteur von Willebrand seulement si le médicament a clairement été indiqué. Les professionnels de santé doivent prendre en compte les risques potentiels et prescrire VEYVONDI uniquement s'il est indispensable.

Fertilité

Les effets de VEYVONDI sur la fertilité n'ont pas été établis.

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

VEYVONDI n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Pendant le traitement par VEYVONDI, les effets indésirables suivants peuvent survenir : hypersensibilité ou réactions allergiques, événements thromboemboliques, formation d'inhibiteur contre le FVW.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les catégories de fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4			
Récapitulatif des effets indésirables signalés dans les essais cliniques avec VEYVONDI dans la maladie de von Willebrand			
Classe de systèmes d'organes (CSO) selon MedDRA	Effet indésirable par terme préféré (TP)	Catégorie de fréquence par sujet	Nombre et fréquence par sujet^a (N=80) n (%)
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent	3 (3,75)
	Vertige	Fréquent	2 (2,50)
	Dysgueusie	Fréquent	1 (1,25)
	Tremblement	Fréquent	1 (1,25)
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	1 (1,25)
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Fréquent	1 (1,25)
	Hypertension	Fréquent	1 (1,25)
	Bouffée de chaleur	Fréquent	1 (1,25)
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent	3 (3,75)
	Nausées	Fréquent	3 (3,75)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	Fréquent	2 (2,50)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique	Fréquent	1 (1,25)
	Paresthésie au site de perfusion	Fréquent	1 (1,25)
Investigations	Onde T inversée à l'électrocardiogramme	Fréquent	1 (1,25)
	Fréquence cardiaque augmentée	Fréquent	1 (1,25)

^a **Fréquence par sujet** : nombre total de sujets présentant l'EI (lié et non lié), divisé par le nombre total de sujets (N) et multiplié par 100.

Description de certains effets indésirables

Au cours des essais cliniques, un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) cliniquement asymptomatique a été signalé chez un sujet de l'étude chirurgicale ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de la hanche.

En outre, un cas de TVP post-commercialisation a été rapporté spontanément chez un patient âgé.

Hypersensibilité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffées congestives, rhinoconjonctivite,

urticaire généralisée, céphalées, éruption urticarienne, hypotension, léthargie, nausées, impatiences, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) peuvent survenir et parfois évoluer en anaphylaxie (y compris un choc).

Dans de très rares cas, 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 de tels inhibiteurs apparaissent, la réaction peut se manifester par une réponse clinique inadéquate. L'apparition de ces anticorps peut être en lien étroit avec une hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques. Par conséquent, chez les patients présentant une hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée.

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

Thrombogénicité

Il existe un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques cliniques ou biologiques connus, y compris des taux faibles d'ADAMTS13. Par conséquent, les patients à risque doivent être surveillés afin de détecter les premiers signes de thrombose, et des mesures prophylactiques antithromboemboliques doivent être instaurées conformément aux recommandations et norme de soins actuelles.

Immunogénicité

L'immunogénicité de VEYVONDI a été évaluée dans des essais cliniques par la recherche d'anticorps neutralisants contre le FVW et le FVIII, ainsi que d'anticorps dirigés contre le FVW, la furine, les protéines ovariennes de hamster chinois (CHO) et les IgG de souris. Aucun anticorps neutralisant anti-FVW humain ou anticorps neutralisant anti-FVIIIr humain n'est apparu sous traitement. Sur les 80 patients ayant reçu VEYVONDI en péri-opératoire au cours d'études cliniques, un seul a développé des anticorps anti-FVW apparus sous traitement, suite à une intervention chirurgicale pour laquelle aucun événement indésirable ni manque d'efficacité hémostatique n'a été signalé. Aucun anticorps dirigé contre des impuretés telles que la furine recombinante, les protéines de CHO ou les IgG de souris n'a été observé après le traitement par VEYVONDI.

Effets indésirables observés après commercialisation

Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament. L'effet indésirable le plus fréquent après commercialisation signalé en association avec le traitement par FVWr/vonicog alfa comprend la « réaction liée à la perfusion » (RLP) cliniquement manifestée par les symptômes suivants : tachycardie, bouffées congestives, éruption cutanée, dyspnée, et vision trouble. Dans les 2 cas post commercialisation spontanés signalés, les symptômes se sont résolus et les patients ont guéri complètement en 20 minutes à 4 heures lors de l'arrêt de la perfusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec le facteur von Willebrand. Des événements thromboemboliques peuvent survenir en cas de surdosage majeur.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteur de coagulation, facteur von Willebrand.
Code ATC : B02BD10

Mécanisme d'action

VEYVONDI est un facteur von Willebrand recombinant (FVWr) humain. VEYVONDI agit de la même manière que le facteur von Willebrand endogène.

L'administration de VEYVONDI permet de corriger à deux niveaux les troubles de l'hémostase observés chez les patients présentant une carence en facteur von Willebrand (maladie de von Willebrand) :

- VEYVONDI permet de rétablir l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion vasculaire (compte-tenu de sa capacité à se lier à la matrice sous-endothéliale vasculaire (collagène p. ex.) et à la membrane plaquettaire), ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement du temps de saignement. Cet effet apparaît immédiatement et est connu pour dépendre en grande partie du niveau de polymérisation de la protéine.
- VEYVONDI permet de corriger de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, VEYVONDI 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 le deuxième effet de l'administration de VEYVONDI est la normalisation du taux de FVIII:C après la première perfusion, le taux de FVIII:C augmente de plus de 40 % en 6 heures et la concentration maximale est atteinte en 24 heures chez la majorité des patients, selon le taux de FVIII:C initial.

VEYVONDI est un FVWr qui contient des multimères ultralarges en plus de tous les multimères présents dans le plasma, car il n'est pas protéolysé par l'ADAMTS13 pendant le processus de production.

Efficacité et sécurité cliniques

Les données pharmacocinétiques, de sécurité et d'efficacité cliniques ont été évaluées dans trois essais achevés (070701, 071001 et 071101) dans lesquels des patients atteints de la maladie de von Willebrand étaient recrutés. Au total, 92 patients uniques (80 patients uniques atteints de la maladie de von Willebrand dans les études 070701, 071001 et 071101 et 12 patients atteints d'hémophilie A dans l'étude 071104) ont été exposés au VEYVONDI au cours du développement clinique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VEYVONDI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la maladie de von Willebrand (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) de VEYVONDI ont été déterminées dans trois études cliniques par le dosage des concentrations plasmatiques de FVW:RCo, d'antigène du facteur von Willebrand (FVW:Ag) et de l'activité de liaison du facteur von Willebrand au collagène (FVW:LC). Dans les trois études, les patients ont été évalués en dehors de situations hémorragiques. Une augmentation soutenue des concentrations de FVIII:C a été observée six heures après une seule perfusion de VEYVONDI.

Le **Tableau 5** résume les propriétés PK de VEYVONDI après des perfusions de 50 UI/kg de FVW:RCo (PK₅₀) ou de 80 UI/kg de FVW:RCo (PK₈₀). La perfusion durait en moyenne 16,5 minutes (ET ± 3,51 minutes) pour la dose de 50 UI/kg (PK₅₀) et 11,8 minutes (± 2,86 minutes) pour la dose de 80 UI/kg de FVW:RCo (PK₈₀).

Tableau 5 Évaluation pharmacocinétique du FVW:RCo^f
--

Paramètre	Phase 1 PK ₅₀ VEYVONDI avec octocog alfa ^g (étude 070701)	Phase 3 PK ₅₀ VEYVONDI (étude 071001)	Phase 3 PK ₈₀ VEYVONDI (étude 071001)	Chirurgie PK ₅₀ VEYVONDI (étude 071101)
	Moyenne (IC à 95 %) ET	Moyenne (IC à 95 %) ET	Moyenne (IC à 95 %) ET	Moyenne (IC à 95 %) ET
T _{1/2} ^a	19,3 (14,3 ; 24,3) 10,99	22,6 (19,5 ; 25,7) 5,34	19,1 (16,7 ; 21,5) 4,32	17,8 (12,9 ; 22,8) 7,34
IC ^b	0,04 (0,03 ; 0,05) 0,028	0,02 (0,02 ; 0,03) 0,005	0,03 (0,02 ; 0,03) 0,009	0,03 (0,02 ; 0,04) 0,011
RP à C _{max} ^c	1,7 (1,4 ; 2,0) 0,62	1,9 (1,6 ; 2,1) 0,41	2,0 (1,7 ; 2,2) 0,39	2,0 (1,7 ; 2,3) 0,45
ASC _{0-inf} ^d	1541,4 (1295,7 ; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6 ; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2 ; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0 ; 2409,7) 856,45
ASC _{0-inf} /Dose ^e	33,4 (27,2 ; 39,5) 13,87	42,1 (37,3 ; 46,9) 8,31	36,8 (31,8 ; 41,8) 8,97	37,5 (25,3 ; 49,7) 18,14

^a[heures], ^b[dl/kg/heures], ^c[(UI/dl)/(U FVW:RCo/kg)] ^d[(h*UI/dl)] ^e[(h*UI/dl)/(UI FVW:RCo/kg)]

^f[Des dosages du FVW:RCo ayant des sensibilités et des intervalles de travail différents ont été utilisés : Phase 1 : dosage automatisé 0,08 - 1,50 UI/ml et dosage manuel sensible 0,01 - 0,08 UI/ml ; Phase 3 : dosage automatisé 0,08 - 1,50 UI/ml

^g Cet essai a été conduit en utilisant l'ADVATE, un facteur VIII recombinant

Une analyse exploratoire des données combinées des études 070701 et 071001 a indiqué un temps de résidence moyen statistiquement significativement (à la concentration de 5%) plus long, une demi-vie terminale statistiquement significativement (à la concentration de 5%) plus longue et une ASC_{0-inf} statistiquement significativement (à la concentration de 5%) supérieure pour le FVW:RCo après l'administration de VEYVONDI (50 UI/kg de FVW:RCo) et l'administration concomitante de VEYVONDI et d'octocog alfa (50 UI/kg de FVW:RCo et 38,5 UI/kg de FVIIIr) en comparaison avec l'administration de FVWdp et de FVIII dp (50 UI/kg de FVWdp:RCo et 38,5 UI/kg de FVIII dp).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune investigation n'a été menée concernant la carcinogénicité, les troubles de la fertilité et le développement foetal. Dans un modèle de perfusion de placenta ex vivo humain, il a été démontré que VEYVONDI ne traverse pas la barrière placentaire humaine

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre, Citrate de sodium, Glycine, Tréhalose dihydraté, Mannitol, Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Des études cliniques et de compatibilité ont été conduites sur l'administration du vonicog alfa (facteur von Willebrand humain) avec octocog alfa (facteur de coagulation humaine) dans la même seringue. Le FVWr et le FVIIIr peuvent être prémélangés dans la même seringue pour obtenir la dose appropriée (voir rubrique 4.2 pour le mode d'administration). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Durée de conservation après reconstitution :

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à une température de 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre +2 °C et +8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque boîte contient :

- poudre dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc butyl.
- 5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyl).
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque boîte contient :

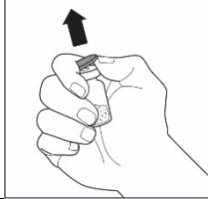

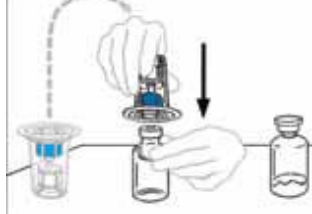
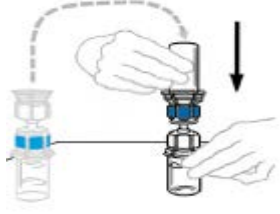


- poudre dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc butyl.
- 10 ml de solvant dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl).
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

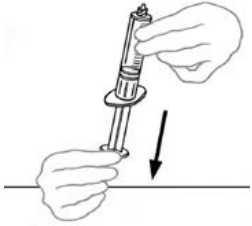

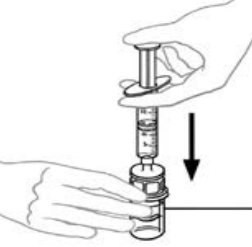
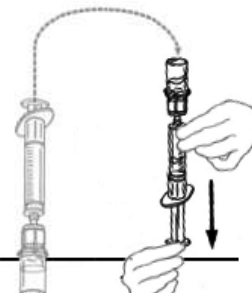
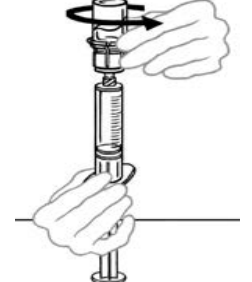
6.6 Précautions particulières pour l'élimination et la manipulation

Instructions générales

- Vérifier la date de péremption et s'assurer que le flacon de poudre VEYVONDI et l'eau pour préparations injectables (solvant) sont à température ambiante avant la préparation. Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et l'emballage.
- Utiliser une technique aseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution. Se laver les mains et enfiler des gants d'examen propres (le port de gants est facultatif).
- Utiliser le produit reconstitué (après avoir mélangé la poudre avec l'eau fournie) le plus rapidement possible, dans les 3 heures qui suivent la reconstitution. Le produit reconstitué peut être conservé pendant 3 heures au maximum à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C.
- S'assurer que le flacon de poudre VEYVONDI et l'eau stérilisée pour préparations injectables (solvant) sont à température ambiante avant la préparation.
- Utiliser des seringues en plastique pour ce produit, car les protéines qu'il contient ont tendance à adhérer à la surface des seringues en verre.
- Ne pas mélanger le vonicog alfa avec d'autres médicaments, à l'exception du FVIIIr.

Instructions pour la reconstitution et l'administration

	Étapes	Exemple en image
1	Retirer les capuchons des flacons de poudre VEYVONDI et de solvant pour exposer le centre des bouchons en caoutchouc.	
2	Désinfecter les bouchons en les essuyant avec un tampon alcoolisé stérile distinct (ou toute autre solution stérile adaptée conseillée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie) pendant plusieurs secondes. Laisser sécher les bouchons avant utilisation. Poser les flacons sur une surface plane.	
3	Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant complètement l'opercule sans toucher l'intérieur de l'emballage. Ne pas enlever le dispositif Mix2Vial de l'emballage.	ND
4	Retourner l'emballage avec le dispositif Mix2Vial et le placer au-dessus du flacon de solvant. Enfoncer fermement et bien droit le perforateur en plastique bleu du dispositif au centre du bouchon du flacon de solvant. Retirer l'emballage du dispositif Mix2Vial en le tenant par les rebords. Veiller à ne pas toucher le perforateur en plastique transparent. Le flacon de solvant est maintenant relié au dispositif Mix2Vial et il est prêt à être relié au flacon de VEYVONDI.	
5	Pour relier le flacon de solvant au flacon de VEYVONDI, retourner le flacon de solvant et le placer au-dessus du flacon contenant la poudre VEYVONDI. Enfoncer complètement et bien droit le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de poudre VEYVONDI. Cette opération doit être effectuée immédiatement pour éviter toute contamination du liquide par des germes. Le solvant s'écoule dans le flacon de poudre VEYVONDI sous l'effet du vide. Vérifier que la totalité du solvant a été transférée. Ne pas utiliser si le flacon n'est plus sous vide et si le solvant ne s'écoule pas dans le flacon de VEYVONDI.	
6	Agiter délicatement et constamment les flacons reliés ou laisser reposer le produit reconstitué pendant 5 minutes puis l'agiter délicatement pour dissoudre complètement la poudre. Ne pas secouer, cela altérerait le produit. Ne pas mettre la solution au réfrigérateur après reconstitution.	
7	Désolidariser les deux parties du dispositif Mix2Vial l'une de l'autre en tenant la partie en plastique transparent reliée au flacon de VEYVONDI d'une main et la partie en plastique bleu du dispositif Mix2Vial reliée au flacon de solvant de l'autre main. Séparer délicatement les deux flacons en dévissant la partie en plastique bleu dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Ne pas toucher l'extrémité du raccord en plastique relié au flacon de VEYVONDI contenant le produit dissout. Poser le flacon de VEYVONDI sur une surface de travail plane. Jeter le flacon de solvant vide.	

8	Aspirer de l'air dans la seringue en plastique stérile à usage unique vide en tirant sur le piston. La quantité d'air doit être égale à la quantité de VEYVONDI reconstitué qui sera retirée du flacon.	
9	En laissant le flacon de VEYVONDI (contenant le produit reconstitué) posé sur la surface de travail plane, relier la seringue au raccord en plastique transparent et visser la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.	
10	Tenir le flacon d'une main et de l'autre main, injecter la quantité totale d'air de la seringue dans le flacon.	
11	Retourner la seringue raccordée au flacon de VEYVONDI afin que le flacon soit au-dessus de la seringue. Maintenir le piston à l'intérieur de la seringue en appuyant dessus. Prélever VEYVONDI dans la seringue en tirant lentement sur le piston.	
12	La solution ne doit pas être prélevée du flacon dans la seringue puis réinjectée dans le flacon, cela risquerait de porter atteinte au médicament. Une fois prête pour la perfusion, déconnecter la seringue en la dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Inspecter visuellement la seringue pour s'assurer de l'absence de particules ; la solution doit être limpide et incolore. Si des flocons ou des particules sont observés dans la solution, ne pas l'utiliser et avvertir le médecin.	
13	Si vous avez besoin de plus d'un flacon de VEYVONDI pour reconstituer votre dose : <ul style="list-style-type: none"> • Laisser la seringue raccordée au flacon jusqu'à ce qu'un flacon supplémentaire ait été préparé. • Suivez les étapes de reconstitution ci-dessus (2 à 8) pour préparer le flacon supplémentaire de VEYVONDI en utilisant un dispositif Mix2Vial neuf pour chaque flacon. 	
14	Le contenu de deux flacons peut être prélevé dans une seule seringue. REMARQUE : lors de l'injection d'air dans un deuxième flacon de VEYVONDI devant être transféré dans une seringue, positionner le flacon et la seringue connectée de telle sorte que le flacon soit au-	

dessus.	
---------	--

Instructions d'administration

Inspecter la solution préparée dans la seringue pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules). Il n'est pas rare que quelques flocons ou particules en suspension demeurent dans le **flacon de produit après reconstitution**. Le filtre inclus dans le dispositif Mix2Vial élimine totalement ces particules. La filtration n'influence pas les calculs de la dose à administrer. **La solution présente dans la seringue** ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou contient des flocons ou des particules après filtration.

1. Fixer l'aiguille de perfusion sur la seringue contenant la solution VEYVONDI. Pour le confort du patient, il est préférable d'utiliser un dispositif de perfusion à ailettes. Diriger la pointe de l'aiguille vers le haut et retirer les bulles d'air en tapotant doucement sur la seringue avec les doigts et en faisant lentement et délicatement sortir l'air de la seringue et de l'aiguille.
2. Poser un garrot et préparer le site de perfusion en frottant bien la peau avec un tampon alcoolisé stérile (ou toute autre solution stérile adaptée conseillée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie).
3. Insérer l'aiguille dans la veine et retirer le garrot. Perfuser lentement VEYVONDI. Ne pas perfuser à un débit supérieur à 4 ml par minute. Débrancher la seringue vide. Si votre dose nécessite plusieurs seringues, fixer et administrer chaque seringue supplémentaire de VEYVONDI l'une après l'autre.

Remarque :

Ne pas retirer l'aiguille à ailettes tant que toutes les seringues n'ont pas été perfusées et ne pas toucher le port Luer auquel la seringue est reliée.

Si un facteur VIII recombinant a été prescrit, administrer ce médicament dans les 10 minutes qui suivent la fin de la perfusion de VEYVONDI.

4. Retirer l'aiguille de la veine et utiliser une compresse stérile pour appuyer pendant plusieurs minutes sur le site de perfusion.

Si de grands volumes de VEYVONDI sont nécessaires, il est possible de regrouper deux flacons de VEYVONDI. Le contenu de chaque produit reconstitué de VEYVONDI peut être prélevé dans une seule seringue. Toutefois, dans ces cas, la solution initialement reconstituée de VEYVONDI ne doit plus être diluée.

Administrer lentement la solution par voie intraveineuse (voir rubrique 4.2), sans dépasser un débit de 4ml/min.

Ne pas replacer le capuchon sur l'aiguille. Placer l'aiguille, la seringue et les flacons de VEYVONDI et de solvant vides dans un collecteur d'objets tranchants rigide pour qu'ils soient éliminés de manière appropriée. Ne pas jeter ces matériaux dans une poubelle d'ordures ménagères ordinaire.

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

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VEYVONDI 650 UI - EU/1/18/1298/001 – CIP 13 : 34009 550 574 3 7

VEYVONDI 1300 UI - EU/1/18/1298/002 – CIP 13 : 34009 550 574 4 4

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

31 août 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 août 2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréés aux collectivités et Inscrits sur les listes de rétrocession et des coûteux.

Prix (HT) Retrocession / Coûteux :

VEYVONDI 650 UI: 611,17 €

VEYVONDI 1300 UI: 1222,34 €

Exploitant

SHIRE France

112 avenue Kléber

75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

VEYVONDI – ML281218 – EXA/FR//1407