

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable

VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominativement 650 unités internationales (UI) de vonicog alfa. Après reconstitution avec les 5 mL de solvant fournis, VEYVONDI contient environ 130 UI/mL de vonicog alfa.

VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominativement 1 300 unités internationales (UI) de vonicog alfa. Après reconstitution avec les 10 mL de solvant fournis, VEYVONDI contient environ 130 UI/ mL de vonicog alfa.

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 de la ristocétine de la Pharmacopée Européenne (FVW:RCo). L'activité du cofacteur de la 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 négligeables de facteur VIII de coagulation recombinant humain ($\leq 0,01$ UI de FVIII/UI de FVW:RCo), déterminées selon la méthode chromogénique de dosage du facteur VIII (FVIII) de la Pharmacopée Européenne.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 650 UI poudre contient 5,2 mg de sodium et 0,5 mg de polysorbate 80.

Chaque flacon de 1 300 UI poudre contient 10,4 mg de sodium et 1,0 mg de polysorbate 80.

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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Traitement des hémorragies chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

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

Posologie

La dose 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) augmente 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 de base est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas co-administrer de FVIIIr 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 FVIIIr 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) chez les adultes et les enfants

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 correctement 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 FVIIIr 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 FVIIIr dans les 10 minutes qui suivent.

Calcul de la dose

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

Perfusions suivantes

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 essais 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)

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

^b Un 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 non urgente chez les adultes

Avant l’intervention chirurgicale

Chez les patients dont la concentration de FVIII est inadéquate, une dose de 40 à 60 UI/kg de 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 pour une chirurgie mineure et au moins 0,8 UI/mL pour une chirurgie majeure.

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 maximale cible de FVW:RCo	Concentration plasmatique maximale cible de FVIII:C ^a	Calcul de la dose de FVWr (devant être administrée dans l'heure qui précède la chirurgie) (UI de FVW:RCo requise)
Mineure	0,50 - 0,60 UI/mL	0,40 - 0,50 UI/mL	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{PC (kg)}/\text{RP}^c$
Majeure	1 UI/mL	0,80 - 1 UI/mL	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{PC (kg)}/\text{RP}^c$

^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 taux plasmatiques de FVW:RCo et de FVIII:C doivent être contrôlés et le traitement de substitution per- et postopératoire doit être adapté à chaque patient en fonction des résultats pharmacocinétiques (PK), 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		
Mineure	$\geq 0,30$ UI/mL	-	$> 0,40$ UI/mL	-	48 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours
Majeure	$> 0,50$ 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

Traitement prophylactique chez les adultes

Pour l'initiation d'une prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la MvW, des doses de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI administrées deux fois par semaine doivent être envisagées. Selon l'état du patient et la réponse clinique, y compris les saignements soudains, des doses plus élevées (ne dépassant pas 80 UI/kg) et/ou une augmentation de la fréquence de la dose (jusqu'à trois fois par semaine) peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI chez les enfants âgés de moins de 18 ans ont été établies pour le traitement des hémorragies. La posologie est basée sur les mêmes recommandations que chez l'adulte et doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient, ainsi que de ses taux plasmatiques de FVW:RCo et FVIII:C. Chez les patients plus jeunes, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI dans le traitement prophylactique ou dans la prévention et le traitement des hémorragies chirurgicales n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

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.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la 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 taux de FVIII (voir rubrique 4.2).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (incluant l'anaphylaxie) sont possibles. Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, tels que tachycardie, oppression thoracique, sibilances et/ou détresse respiratoire aiguë, hypotension, urticaire généralisée, prurit, rhino conjonctivite, angioedème, léthargie, nausées, vomissements, paresthésie, impatiences, qui peuvent évoluer en choc anaphylactique. En cas de choc anaphylactique, le traitement médical standard devra être instauré.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter un éventuel symptôme, 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 et le 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 négligeables d'immunoglobulines G de souris 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 négligeables 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 anti-thrombo-emboliques doivent être instaurées conformément aux recommandations et normes de soins actuelles.

Les patients qui nécessitent des doses fréquentes de VEYVONDI en association à du facteur VIII recombinant doivent bénéficier d'une surveillance du taux plasmatique 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 Willebrand, notamment ceux de type 3. Si le taux plasmatique attendu pour le (FVW:RCo) n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, des analyses biologiques appropriées devront être réalisées afin de rechercher la présence d'inhibiteurs du facteur von Willebrand. Chez les patients présentant un taux élevé d'anticorps neutralisants anti-FVW, le traitement par facteur von Willebrand peut être inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées pour assurer l'hémostase.

Le traitement des patients atteints de la MvW et présentant des taux élevés d'anticorps (en raison d'un traitement antérieur par facteur von Willebrand dérivé du plasma [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

Teneur en sodium

Ce médicament contient 5,2 mg de sodium par flacon de 650 UI ou 10,4 mg de sodium par flacon de 1 300 UI, ce qui équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 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.

Teneur en polysorbate

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 par flacon de 650 UI ou 1,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 1 300 UI équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune interaction médicamenteuse avec le facteur von Willebrand humain n'est connue à ce jour.

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

Fertilité

Les effets de VEVYVONDI 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 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 VEVYVONDI, les effets indésirables suivants peuvent survenir : hypersensibilité ou réactions allergiques, événements thromboemboliques, formation d'inhibiteur contre le FVW.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 4 énumère les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, des études de sécurité post-AMM ou de la surveillance après commercialisation. 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 lors des essais cliniques, des études de sécurité post-AMM ou de la surveillance après commercialisation avec VEVYVONDI dans la maladie de Willebrand

Classe de systèmes d'organes (SOC) selon MedDRA	Effet indésirable par terme préférentiel (PT)	Catégorie de fréquence par patient
---	---	------------------------------------

Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique*	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Vertige	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
	Tremblement	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
	Thrombose veineuse profonde	Peu fréquent
	Bouffée de chaleur	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique	Peu fréquent
	Paresthésie au site de perfusion	Peu fréquent
	Réaction liée à la perfusion (y compris tachycardie, bouffées congestives, éruption cutanée, dyspnée, vision trouble)*	Fréquence indéterminée
Investigations	Onde T inversée à l'électrocardiogramme	Peu fréquent
	Fréquence cardiaque augmentée	Peu fréquent

* Réactions indésirables identifiées lors de la surveillance après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffées congestives, rhino conjonctivite, urticaire généralisée, céphalées, éruption urticarienne, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sifflements respiratoires) 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 Willebrand, notamment ceux 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 normes 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 132 patients ayant reçu VEYVONDI en péri-opératoire au cours d'essais 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.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants recevant VEYVONDI pour le traitement des hémorragies devraient être les mêmes que chez les adultes.

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec le facteur von Willebrand. Des événements thrombo-emboliques peuvent survenir en cas de surdosage important.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs de coagulation sanguine, 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 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 fois au sous-endothélium 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 dépend en grande partie du degré de polymérisation de la protéine.
- VEYVONDI permet de corriger de façon retardée la déficience associée en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, VEYVONDI se fixe au facteur VIII endogène (produit normalement 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 devrait augmenter de plus de 40 % en 6 heures et atteindre une concentration maximale en 24 heures chez la plupart 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 cinq essais achevés chez des adultes et des enfants atteints de MvW (070701, 071001, 071101, 071301 et SHP677-304) et dans un essai en cours chez des enfants atteints de MvW (071102). Au total, 144 patients uniques (103 patients adultes uniques atteints de la maladie de Willebrand, 29 patients pédiatriques uniques atteints de la maladie de Willebrand 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 un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la maladie de 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 essais cliniques chez les adultes 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 chez les adultes 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^a chez les adultes

Paramètre	Phase 1 PK ₅₀ VEYVONDI avec octocog alfa ^g (étude 070701) Moyenne (IC à 95 %) ET	Phase 3 PK ₅₀ VEYVONDI (étude 071001) Moyenne (IC à 95 %) ET	Phase 3 PK ₈₀ VEYVONDI (étude 071001) Moyenne (IC à 95 %) ET	Chirurgie PK ₅₀ VEYVONDI (étude 071101) Moyenne (IC à 95 %) ET
T _{1/2} ^b	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 ^c	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} ^d	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} ^e	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 ^f	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 [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,

^b [heures]

^c [dl/kg/heures]

^d [(UI/dl)/(UI FVW :Rco/kg)]

^e [(h*UI/dl)]

^f [(h*UI/dl)/(UI FVW :Rco/kg)]

^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 facteur VIII dérivé du plasma (FVIIIIdp) (50 UI/kg de FVWdp :Rco et 38,5 UI/kg de FVIIIIdp).

De plus, des évaluations PK complètes de VEYVONDI ont été réalisées après administration de doses simples et multiples dans l'étude 071301, qui évaluait le traitement prophylactique à long terme chez un total de 23 sujets adultes atteints d'une forme sévère de la MvW (N = 3 de type 1, N = 1 de type 2A, N = 1 de type 2B, N = 18 de type 3). Les paramètres PK dérivés de ces évaluations ont confirmé les résultats des essais précédents (voir le Tableau 5 ci-dessus) et une comparaison statistique des principaux paramètres PK du FVW entre l'initiation et le 12^{ème} mois de traitement prophylactique n'a pas révélé de différences significatives.

Les données PK du FVW (N = 134) dans six études ont été évaluées à l'aide d'une approche de modélisation et de simulation pharmacocinétique de la population. Ces résultats ont confirmé que la PK du FVW:Rco est à la fois indépendante de la dose (intervalle : 2,0 à 80 UI/kg) et du temps (jusqu'à 4,3 ans). Les évaluations de covariables n'ont pas rapporté d'effet cliniquement significatif sur la PK du FVW:Rco lié au sexe, à l'origine ethnique ou au type de MvW ; le poids corporel et l'âge ont été identifiés comme des covariables significatives.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du FVW a été estimée chez 24 patients pédiatriques atteints de MvW à partir d'une modélisation pharmacocinétique de population, en utilisant des échantillons PK limités recueillis lors d'une étude pédiatrique dans trois groupes d'âge (moins de 6 ans [N = 5], de 6 à moins de 12 ans [N = 10], et de 12 à moins de 18 ans [N = 9]) après l'administration d'une perfusion unique de 50 ± 5 UI/kg de rFVW:RCo (voir tableau 6).

Tableau 6. Évaluation pharmacocinétique de rFVW:RCo chez des sujets pédiatriques^a

Paramètre	PK50 VEYVONDI (Étude 071102) Moyenne (IC à 95 %) ET			
	< 6 ans (n = 5)	6 ans à < 12 ans (n = 10)	12 ans à < 18 ans (n = 9)	Total (n = 24)
$T_{1/2}^b$	12,4 (9,91 ; 15,0) 2,90	14,5 (13,6 ; 15,4) 1,47	15,1 (14,2 ; 16,1) 1,50	14,3 (13,5 ; 15,1) 2,03
CL ^c	0,082 (0,047 ; 0,118) 0,041	0,051 (0,041 ; 0,061) 0,016	0,043 (0,038 ; 0,048) 0,007	0,055 (0,045 ; 0,065) 0,025
RP à C _{max} ^d	1,25 (0,92 ; 1,58) 0,378	1,54 (1,30 ; 1,77) 0,378	1,58 (1,43 ; 1,72) 0,225	1,49 (1,36 ; 1,63) 0,339
ASC _{0-inf} ^e	1 260 (690 ; 1 840) 654	1 630 (1 080 ; 2 170) 882	1 600 (1 140 ; 2 060) 704	1 540 (1 240 ; 1 840) 757
ASC _{0-inf} /Dose ^f	25,6 (14,4 ; 36,9) 12,8	32,5 (21,3 ; 43,7) 18,1	32,6 (23,2 ; 41,9) 14,3	31,1 (25,0 ; 37,2) 15,3

^a Les données représentent 4 échantillons PK limités recueillis chez chaque sujet au cours de l'étude pédiatrique 071102, ainsi que les résultats de la modélisation pharmacocinétique de population.

^b [heures]

^c [dl/kg/heures]

^d [(UI/dl)/(UI FVW:RCo/kg)]

^e [(h*UI/dl)]

^f [(h*UI/dl)/(UI FVW:RCo/kg)]

5.3 Données de sécurité préclinique

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 fœtal. Dans un modèle de perfusion de placenta *ex vivo* humain, VEYVONDI n'a pas traversé la barrière placentaire humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Citrate de sodium (E 331)
Glycine (E 640)
Tréhalose dihydraté
Mannitol (E 421)
Polysorbate 80 (E 433)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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.

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 la 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 en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc butyl.
- 5 mL de solvant en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyl ou bromobutyl).
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque boîte contient :

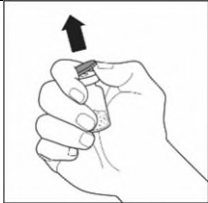
- poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc butyl.
- 10 mL de solvant en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl).
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

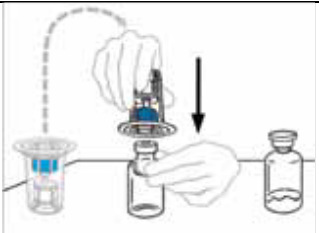
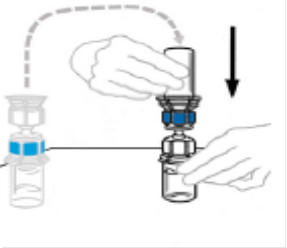
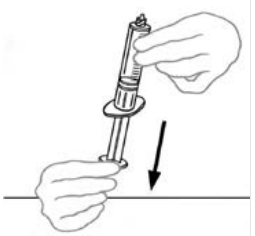
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

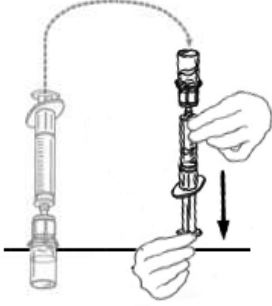
Instructions générales

- 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. 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 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 VEYVONDI avec d'autres médicaments, à l'exception de l'octocog alfa (ADVATE).

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 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 avertir le médecin.	
13	Si vous avez besoin de plus d'un flacon de VEYVONDI pour reconstituer votre dose : • 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 pas être diluée.

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

Ne pas remplacer 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
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1298/001
EU/1/18/1298/002

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

Date de première autorisation : 31 août 2018

Date du dernier renouvellement : 23 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
2000 Neuchâtel
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (650 UI)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable
vonicog alfa (facteur von Willebrand recombinant humain)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 650 UI de vonicog alfa, env. 130 UI/mL après reconstitution avec 5 mL d'eau pour préparations injectables
Activité spécifique : environ 110 UI/mg de protéine FVW:RCo/mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Citrate de sodium (E 331), glycine (E 640), tréhalose dihydraté, mannitol (E 421), polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant (5 mL), 1 dispositif Mix2Vial

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
À usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser juste après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/18/1298/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VEYVONDI 650 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

VEYVONDI 650 UI
poudre pour solution injectable
vonico α
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique seulement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (5 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour VEYVONDI
Eau pour préparations injectables
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (1 300 UI)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable
vonicog alfa (facteur von Willebrand recombinant humain)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 1 300 UI de vonicog alfa, env. 130 UI/mL après reconstitution avec 10 mL d'eau pour préparations injectables
Activité spécifique : environ 110 UI/mg de protéine FVW:RCo/mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Citrate de sodium (E 331), glycine (E 640), tréhalose dihydraté, mannitol (E 421), polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant (10 mL), 1 dispositif Mix2Vial

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse, après reconstitution.
À usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser juste après la reconstitution ou dans les 3 heures qui suivent.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/18/1298/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VEYVONDI 1300 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

VEYVONDI 1 300 UI
poudre pour solution injectable
vonico α
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique seulement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (10 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour VEYVONDI
Eau pour préparations injectables
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable vonicoq alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VEYVONDI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VEYVONDI
3. Comment utiliser VEYVONDI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VEYVONDI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que VEYVONDI et dans quels cas est-il utilisé

VEYVONDI contient la substance active vonicoq alfa, qui est un facteur von Willebrand recombinant (FVW_r) humain. Il agit dans l'organisme de la même manière que le facteur von Willebrand (FVW) humain naturel. Le FVW est la molécule de transport du facteur VIII de coagulation et il est impliqué dans la coagulation du sang en faisant adhérer les plaquettes aux plaies, favorisant ainsi la formation de caillot sanguin. Un déficit en FVW augmente la tendance au saignement.

VEYVONDI est utilisé pour prévenir et traiter les épisodes de saignement, y compris les saignements d'origine chirurgicale chez des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints de la maladie de Willebrand. Il est utilisé lorsque le traitement avec un autre médicament, la desmopressine, est inefficace ou contre-indiqué.

VEYVONDI est utilisé pour traiter les épisodes de saignement chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Willebrand. Il est utilisé lorsque le traitement avec un autre médicament, la desmopressine, est inefficace ou contre-indiqué.

La maladie de Willebrand est un trouble héréditaire de la coagulation dû à l'absence ou à une quantité insuffisante de facteur von Willebrand. Chez les patients atteints de cette maladie, le sang ne coagule pas normalement, ce qui conduit à un temps de saignement prolongé. L'administration de facteur von Willebrand (FVW) permet de corriger la carence en facteur von Willebrand.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VEYVONDI

N'utilisez jamais VEYVONDI

- si vous êtes allergique au vonicoq alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, interrogez votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser VEYVONDI.

Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité (réaction allergique soudaine et sévère) à VEYVONDI. Votre médecin doit vous informer des premiers signes de réaction allergique sévère, tels qu'une accélération de la fréquence cardiaque, une éruption cutanée, une éruption urticarienne, de l'urticaire, une démangeaison généralisée, un gonflement des lèvres et de la langue, des difficultés à respirer, une respiration sifflante, une gêne thoracique, des battements cardiaques rapides, le nez bouché, les yeux rouges, une sensation générale d'être malade et une sensation de vertige. Ils peuvent être les premiers symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. **En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement la perfusion et contactez votre médecin. Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés à respirer et de sensation de vertige.**

Patients développant des inhibiteurs

Des inhibiteurs (anticorps) dirigés contre le FVW peuvent se former chez certains patients recevant ce médicament. Ces inhibiteurs, surtout à une forte concentration, peuvent empêcher le traitement d'être efficace. Vous serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs.

- Si votre saignement n'est pas correctement contrôlé avec VEYVONDI, informez-en immédiatement votre médecin.

Si les résultats des analyses que surveille votre médecin montrent que vos taux plasmatiques de FVW ou de facteur VIII n'atteignent pas les taux prévus avec VEYVONDI ou si vos saignements sont mal contrôlés, cela pourrait être dû à la présence d'anticorps contre le FVW ou le facteur VIII. Votre médecin vérifiera si c'est le cas. Il est possible que vous ayez besoin d'une dose plus forte de VEYVONDI ou de facteur VIII, ou même de prendre un médicament différent pour contrôler vos saignements. N'augmentez pas la dose totale de VEYVONDI dans le but de contrôler vos saignements sans consulter votre médecin.

Si vous avez déjà été traité à l'aide de concentrés de FVW dérivés du plasma, vous pouvez avoir une réponse réduite à VEYVONDI en raison d'anticorps pré-existants. Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de vos résultats de laboratoire.

Thrombose et embolie

Il existe un risque de survenue d'événements thrombotiques si vous présentez des facteurs de risques cliniques ou biologiques. Par conséquent, votre médecin vous surveillera afin de déceler les premiers signes de thrombose.

Les produits contenant du FVIII peuvent contenir des quantités variables de FVW. Par conséquent, tout produit contenant du FVIII qui serait administré en association avec VEYVONDI doit être un produit à base de FVIII pur.

Si vous avez déjà connu des problèmes de caillots de sang ou d'obstruction de vaisseaux (complications thromboemboliques), prévenez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

VEYVONDI a été approuvé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour traiter les épisodes de saignements ; il n'a pas été approuvé pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans pour prévenir les épisodes de saignements et pour prévenir et traiter les saignements d'origine chirurgicale.

Autres médicaments et VEYVONDI

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VEYVONDI ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

VEYVONDI contient du sodium

Ce médicament contient 5,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 650 UI ou 10,4 mg de sodium par flacon de 1 300 UI.

Cela équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte de 70 kg et une dose de 80 UI/kg de poids corporel.

Cela doit être pris en compte si vous suivez un régime pauvre en sodium.

VEYVONDI contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 par flacon de 650 UI ou 1,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 1 300 UI équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous (ou votre enfant) avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser VEYVONDI

Votre traitement avec VEYVONDI sera supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de la maladie de Willebrand.

Votre médecin calculera votre dose de VEYVONDI (en unités internationales ou UI). La dose varie selon :

- votre poids corporel,
- la localisation du saignement,
- l'intensité du saignement,
- votre état clinique,
- l'intervention chirurgicale requise,
- votre taux d'activité de FVW dans le sang après l'intervention,
- la gravité de votre maladie.

Votre médecin pourra tester votre sang pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur von Willebrand approprié. Ceci est particulièrement important si vous devez subir une intervention chirurgicale majeure.

Traitement des épisodes de saignement

Votre médecin calculera la dose qui convient le mieux à vous ou votre enfant, à quelle fréquence vous ou votre enfant devez recevoir VEYVONDI et pendant combien de temps.

Pour un saignement mineur (par exemple, saignement de nez, saignement buccal, règles anormalement longues et abondantes) chaque dose initiale est généralement de 40 à 50 UI/kg et pour les saignements importants (saignement de nez grave ou réfractaire, règles anormalement longues et abondantes, saignement gastro-intestinal, traumatisme du système nerveux central, épanchement de sang dans une cavité articulaire ou hémorragie traumatique), chaque dose initiale est de 50 à 80 UI/kg. Les doses suivantes (selon le besoin clinique) sont de 40 à 50 UI/kg toutes les 8 à 24 heures pour les saignements mineurs, aussi longtemps que c'est cliniquement nécessaire, et pour les saignements importants 40 à 60 UI/kg pendant environ 2 à 3 jours.

Si vous sentez que VEYVONDI ne fonctionne pas assez bien, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pratiquera des tests pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur von Willebrand approprié. Si vous utilisez VEYVONDI à domicile, votre professionnel de santé s'assurera que vous êtes en mesure de vous le perfuser et savez quelle quantité utiliser.

Prévention des saignements en cas d'intervention programmée

Pour la prévention des saignements excessifs, votre médecin évaluera le taux de FVIII:C dans les 3 heures qui précèdent une intervention chirurgicale. Si votre concentration de FVIII est insuffisante, votre médecin pourra vous donner une dose de VEYVONDI de 40 à 60 UI/kg (dose préopératoire) 12 à 24 heures avant le début de l'intervention programmée afin d'amener vos concentrations de FVIII à la valeur cible (0,4 UI/mL pour une chirurgie mineure et au moins 0,8 UI/mL pour une chirurgie majeure). Dans l'heure précédant l'intervention, vous recevrez une dose de VEYVONDI basée sur l'évaluation réalisée 3 heures avant l'intervention. La dose varie selon les taux de FVW et de FVIII du patient, le type et la sévérité du saignement attendu.

Traitement prophylactique

La dose initiale habituelle pour la prophylaxie à long terme contre les épisodes de saignement est de 40 à 60 UI/kg deux fois par semaine. La dose peut être ajustée jusqu'à un maximum de 80 UI/kg une à trois fois par semaine, selon votre état et l'efficacité de VEYVONDI. Votre médecin calculera la dose la plus adaptée pour vous, la fréquence d'administration de VEYVONDI et la durée du traitement.

Comment est administré VEYVONDI ?

VEYVONDI est généralement perfusé dans une veine (voie intraveineuse) par un médecin ou un(e) infirmier/ière. Vous trouverez des instructions détaillées sur la reconstitution et l'administration à la fin de cette notice.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

VEYVONDI a été approuvé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour traiter les épisodes de saignements ; il n'a pas été approuvé pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans pour prévenir les épisodes de saignements et pour prévenir et traiter les saignements d'origine chirurgicale.

Si vous avez utilisé plus de VEYVONDI que vous n'auriez dû

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Si vous perfusez plus de VEYVONDI que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible. Il existe un risque de développer des caillots de sang (thrombose) en cas de dose élevée accidentelle.

Si vous oubliez d'utiliser VEYVONDI

- Ne perfusez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.
- Effectuez la prochaine perfusion comme prévu et poursuivez comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser VEYVONDI

N'arrêtez pas d'utiliser VEYVONDI sans consulter votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous pouvez développer une réaction allergique grave à VEYVONDI.

Vous devez **arrêter la perfusion** et **contacter immédiatement votre médecin** si vous ou votre enfant présentez l'un des premiers symptômes suivants de réaction allergique grave :

- éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons sur tout le corps,
- sensation de gorge serrée, douleur ou oppression thoracique,
- difficulté à respirer, étourdissements, accélération de la fréquence cardiaque,
- sensation vertigineuse, nausées ou évanouissement.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec VEYVONDI :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées
- vomissements
- sensation vertigineuse
- vertige
- démangeaisons
- pression artérielle élevée

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- picotements ou brûlure au site de la perfusion
- gêne au niveau de la poitrine
- caillots de sang
- bouffées de chaleur
- tremblements
- altération du goût
- accélération de la fréquence cardiaque

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VEYVONDI

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas mettre la solution au réfrigérateur après préparation.
- Utiliser le produit reconstitué dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution pour écarter tout risque de contamination microbienne, car le produit ne contient pas de conservateurs.
- Ce produit est réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VEYVONDI

La substance active est le vonicog alfa (facteur von Willebrand recombinant humain).

VEYVONDI 650 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 650 unités internationales (UI) de vonicog alfa. Après reconstitution avec les 5 mL de solvant fournis, VEYVONDI contient environ 130 UI/mL de vonicog alfa.

VEYVONDI 1 300 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 300 unités internationales (UI) de vonicog alfa. Après reconstitution avec les 10 mL de solvant fournis, VEYVONDI contient environ 130 UI/mL de vonicog alfa.

Les autres composants sont :

- Citrate de sodium (E 331), glycine (E 640), tréhalose dihydraté, mannitol (E421), polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 "VEYVONDI contient du Sodium" et "VEYVONDI contient du polysorbate 80".

Comment se présente VEYVONDI et contenu de l'emballage extérieur

VEYVONDI est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Après reconstitution, la solution, une fois prélevée dans la seringue, est limpide, incolore et exempte de flocons ou d'autres particules étrangères.

Chaque boîte de VEYVONDI 650 UI contient :

- poudre en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc
- 5 mL de solvant en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

Chaque boîte de VEYVONDI 1 300 UI contient :

- poudre en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc
- 10 mL de solvant en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc
- un dispositif de reconstitution (Mix2Vial)

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tél: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tél: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tél: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tél: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tél: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Irlande

Takeda Products Ireland Ltd
Tél: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tél.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malte

Takeda HELLAS S.A.
Tél: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tél: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tél: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tél.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tél: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tél: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tél: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tél: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tél: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tél.: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tél: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

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

Instructions pour la préparation et l'administration*Instructions générales*

Vérifiez la date de péremption et assurez-vous que le flacon de poudre VEYVONDI et l'eau pour préparations injectables (solvant) sont à température ambiante avant la préparation. N'utilisez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et l'emballage.

Utilisez une technique aseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution. Lavez-vous les mains et enfiler des gants d'examen propres (le port de gants est facultatif).

Utilisez le produit reconstitué (après avoir mélangé la poudre avec l'eau fournie) le plus rapidement possible, dans les 3 heures qui suivent. Le produit reconstitué peut être conservé pendant 3 heures au maximum à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C. Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. Passé ce délai, jeter le produit.

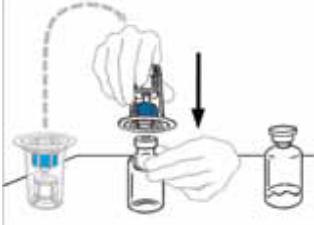
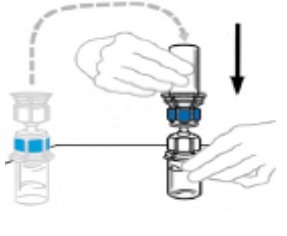
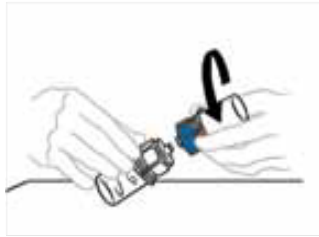
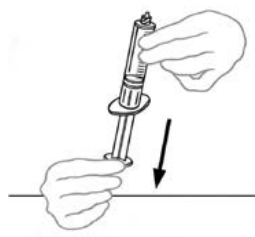
Assurez-vous que le flacon de poudre VEYVONDI et l'eau pour préparations injectables (solvant) sont à température ambiante avant la préparation.

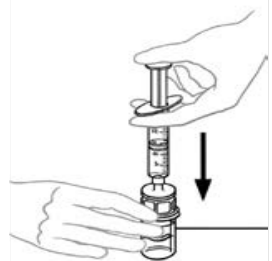
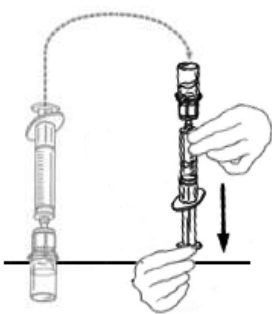
Utilisez des seringues en plastique pour ce produit, car les protéines qu'il contient ont tendance à adhérer à la surface des seringues en verre.

Ne mélangez pas VEYVONDI avec d'autres médicaments sauf l'octocog alfa (ADVATE).

Instructions de reconstitution

	Étapes	Exemple en image
1	Retirez les capuchons des flacons de poudre VEYVONDI et de solvant pour exposer le centre des bouchons en caoutchouc.	

2	Désinfectez 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. Laissez sécher les bouchons avant utilisation. Posez les flacons sur une surface plane.	
3	Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant complètement l'opercule sans toucher l'intérieur de l'emballage. N'enlevez pas le dispositif Mix2Vial de l'emballage.	ND
4	Retournez l'emballage avec le dispositif Mix2Vial et placez-le au-dessus du flacon de solvant. Enfoncez fermement et bien droit le perforateur en plastique bleu du dispositif au centre du bouchon du flacon de solvant. Retirez l'emballage du dispositif Mix2Vial en le tenant par les rebords. Veillez 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, retournez le flacon de solvant et placez-le au-dessus du flacon contenant la poudre de VEYVONDI. Enfoncez complètement et bien droit le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de 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. Vérifiez 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 poudre VEYVONDI.	
6	Agitez délicatement et constamment les flacons reliés ou laissez reposer le produit reconstitué pendant 5 minutes puis agitez-le délicatement pour dissoudre complètement la poudre. Ne secouez pas les flacons, cela altérerait le produit. Ne réfrigérez pas la solution après reconstitution.	
7	Désolidarisez 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. Séparez les deux flacons en dévissant la partie en plastique bleu dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Ne touchez pas l'extrémité du raccord en plastique relié au flacon de VEYVONDI contenant le produit dissout. Posez le flacon de VEYVONDI sur une surface de travail plane. Jetez le flacon de solvant vide.	
8	Aspirez 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	Tenez le flacon d'une main et de l'autre main, injectez tout l'air de la seringue dans le flacon.	
11	Retournez la seringue raccordée au flacon de VEYVONDI afin que le flacon soit au-dessus de la seringue. Maintenez le piston à l'intérieur de la seringue en appuyant dessus. Prélevez 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, déconnectez la seringue en la dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Inspectez visuellement la seringue pour vous 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 avertir le médecin.	
13	Si vous avez besoin de plus d'un flacon de VEYVONDI pour reconstituer votre dose : • Laissez 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 de VEYVONDI supplémentaire 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, positionnez le flacon et la seringue connectée de telle sorte que le flacon soit au-dessus.	

Instructions d'administration

Inspectez 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 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. Dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et retirez 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. Posez un garrot et préparez 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. Insérez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot. Perfusez lentement VEYVONDI. Ne pas perfuser à un débit supérieur à 4 mL par minute. Débranchez la seringue vide. Si votre dose nécessite plusieurs seringues, fixez et administrez chaque seringue supplémentaire de VEYVONDI l'une après l'autre.

Remarque :

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

Si du facteur VIII recombinant a été prescrit, administrez 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 de VEYVONDI initialement reconstituée ne doit pas être diluée.

La solution doit être administrée lentement par voie intraveineuse, sans dépasser 4 mL/min.

Ne remplacez pas le capuchon sur l'aiguille. Placez 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 jetez pas ces matériaux dans une poubelle d'ordures ménagères ordinaire.

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traitement des épisodes de saignement (traitement à la demande) chez les adultes et les enfants

La dose et la fréquence d'administration sont laissées à l'appréciation du médecin et doivent être adaptées à chaque patient en tenant compte de la gravité de l'épisode de saignement, de la localisation du saignement, des antécédents médicaux du patient et de la surveillance des paramètres cliniques et biologiques appropriés (taux de FVW:RCo et de FVIII:C).

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 correctement le saignement, VEYVONDI doit être administré avec du facteur VIII recombinant si les taux de FVIII:C sont < 40 % ou ne sont pas connus. Le calcul de la dose de FVIIIr

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). La dose complète de VEYVONDI doit être administrée, suivie de celle du FVIIIr dans les 10 minutes qui suivent.

Calcul de la dose :

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

Perfusions ultérieures

La dose suivante de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI doit être perfusée toutes les 8 à 24 heures, en respectant les plages posologiques indiquées 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.

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)

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

^b Un 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 en cas d'intervention programmée chez les adultes

Évaluer les taux de FVIII:C avant toute intervention chirurgicale. Les taux cible minimum recommandés sont de 0,4 UI/mL pour une chirurgie mineure et buccale et de 0,8 UI/mL pour une chirurgie majeure.

Pour assurer des concentrations de FVIII préopératoire endogène (d'au moins 0,4 UI/mL pour une chirurgie mineure et buccale et 0,8 UI/mL pour une chirurgie majeure), une dose de VEYVONDI de 40 à 60 UI/kg (dose préopératoire) peut être administrée 12 à 24 heures avant le début de l'intervention programmée. Dans l'heure précédant l'intervention, les patients doivent recevoir une dose de VEYVONDI basée sur l'évaluation réalisée 3 heures avant l'intervention. La dose varie selon les taux de FVW et de FVIII du patient, le type et la sévérité du saignement.

Si les concentrations de FVIII:C sont à la valeur cible recommandée, une dose de VEYVONDI seul doit être administrée dans l'heure qui précède l'intervention chirurgicale. 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. Veuillez consulter le Tableau 2 pour connaître les concentrations cibles recommandées de FVIII:C.

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 maximale cible de FVW:RCo	Concentration plasmatique maximale cible de FVIII:C ^a	Calcul de la dose de FVWr (devant être administrée dans l'heure qui précède la chirurgie) (UI de FVW:RCo requise)
Mineure	0,5 à 0,6 UI/mL	0,4 à 0,5 UI/mL	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{PC (kg)}/\text{RP}^c$
Majeure	1 UI/mL	0,80 à 1 UI/mL	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{PC (kg)}/\text{RP}^c$

^a L'administration de FVIIIr supplémentaire peut être nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales cible 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 (PK), 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. 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		
Mineure	≥ 0,30 UI/mL	-	> 0,40 UI/mL -	-	48 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours
Majeure	> 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

Traitement prophylactique chez les adultes

Pour l'initiation d'une prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la MvW, des doses de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI administrées deux fois par semaine doivent être envisagées. Selon l'état du patient et la réponse clinique, y compris les saignements soudains, des doses plus élevées (ne dépassant pas 80 UI/kg) et/ou une augmentation de la fréquence de la dose (jusqu'à trois fois par semaine) peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI chez les enfants âgés de moins de 18 ans ont été établies pour le traitement des hémorragies. La posologie est basée sur les mêmes recommandations que chez l'adulte et doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient, ainsi que de ses taux plasmatiques de FVW:RCo et FVIII:C. Chez les patients plus jeunes, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI dans le traitement prophylactique ou dans la prévention et le traitement des hémorragies chirurgicales n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Nom et numéro de lot du médicament

Il est fortement recommandé, à chaque administration de VEYVONDI à un patient, que le nom du patient et le numéro de lot du médicament soient enregistrés pour maintenir la traçabilité entre le patient et le lot du médicament.