

VONCENTO 500 UI FVIII/1200 UI FVW, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
VONCENTO 1000 UI FVIII/2400 UI FVW, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Mentions Légales Complètes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion ou 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW (10 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Voncento 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : Un flacon de poudre contient nominativement : 500 UI* de facteur VIII de coagulation humain** (FVIII), 1200 UI*** de facteur von Willebrand humain** (FVW). Après reconstitution avec les 5 ml d'eau pour préparations injectables fournis, la solution contient 100 UI/ml de FVIII et 240 UI/ml de FVW. Voncento 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion. Un flacon de poudre contient nominativement : 1000 UI* de facteur VIII de coagulation humain** (FVIII), 2400 UI*** de facteur von Willebrand humain** (FVW). Après reconstitution avec les 10 ml d'eau pour préparations injectables fournis, la solution contient 100 UI/ml de FVIII et 240 UI/ml de FVW.

*L'activité (UI) du facteur VIII est déterminée par le dosage chromogène de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Voncento, avant ajout de stabilisant, est d'environ 70 UI de FVIII/mg de protéine. ** Produit à partir de plasma de donneurs humains. *** L'activité cofacteur (FVW) est déterminée par rapport à la référence OMS pour le Facteur von Willebrand. L'activité spécifique du Facteur von Willebrand de Voncento, avant l'ajout de stabilisant, est d'environ 100 UI de FVW/mg de protéine.

Excipient à effet notoire :

Voncento contient environ 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) de sodium.
 Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion. Poudre blanche et solvant limpide et incolore pour solution injectable/ perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques : Voncento peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. **Maladie de von Willebrand (MVW) :** Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. **Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :** Prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.

4.2. Posologie et mode d'administration : Le traitement de la MVW et de l'hémophilie A doivent être surveillés par un médecin spécialiste de l'hémostase. La décision de traiter à domicile un patient atteint de la MVW et d'hémophilie A doit être prise par le médecin traitant qui doit s'assurer qu'une formation appropriée concernant les modalités d'administration a été dispensée et est réévaluée de façon régulière. Le rapport entre FVIII: C et FVW: RCo dans un flacon est d'environ 1: 2,4. **Patients non préalablement traités :** La sécurité et l'efficacité de Voncento chez les patients non préalablement n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Suivi du traitement :** Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux de facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit pondéral ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable. **Posologie : Maladie de von Willebrand :** Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVW: RCo spécifié. De façon générale, 1 UI/kg de FVW:RCo fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %). Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %). **Traitement à la demande :** Généralement, les posologies recommandées pour obtenir une hémostase satisfaisante sont de 40 à 80 UI/kg de FVW (FVW:RCo) correspondant à 20 – 40 UI de FVIII:C/kg de poids corporel (p.c.). Il peut être nécessaire d'instaurer une dose initiale de 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo), notamment chez les patients souffrant d'une MVW de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations optimales nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de MVW. **Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale :** Pour la prévention des hémorragies pendant ou après une intervention chirurgicale, l'injection doit commencer 1 à 2 heures avant l'intervention. Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12 à 24 heures. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité de l'hémorragie et à la fois des concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C. Comme pour tout produit contenant du FVW associé à du facteur VIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, après 24 à 48 heures de traitement, une diminution des doses administrées et/ou une augmentation des intervalles posologiques ou l'utilisation d'un FVW contenant un faible taux de facteur VIII, devront être envisagées afin d'éviter une augmentation excessive des taux de FVIII : C (voir rubrique 5.2). **Traitement prophylactique :** Pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, une dose de 25 - 40 UI FVW:RCo /kg de poids corporel doit être considérée à une fréquence d'une à 3 fois par semaine. Chez les patients présentant des saignements gastro-intestinaux ou ménorragie, des intervalles de doses inférieurs ou supérieurs peuvent être nécessaires. La dose et la durée du traitement dépendront aussi bien de l'état clinique du patient ainsi que de son taux plasmatique en FVW:RCo et FVIII:C. **Population pédiatrique atteinte de la maladie de von Willebrand : Traitement des saignements :** Habituellement 40 - 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo) correspondant à 20 - 40 UI FVIII:C/kg de poids corporel (p.c.) sont recommandés dans la population pédiatrique pour traiter les saignements. **Traitement prophylactique :** Patients âgés de 12 à 18 ans : la dose est basée sur les mêmes lignes directrices que les adultes. Patients âgés de moins de 12 ans : Basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle les patients pédiatriques de moins de 12 ans ont nécessité une exposition inférieure de FVW, une dose prophylactique de 40 - 80 UI FVW: RCo / kg de poids corporel 1 à 3 fois par semaine doit être envisagée (voir rubrique 5.2). La dose et la durée du traitement dépendront aussi bien de l'état clinique du patient, ainsi que de son taux plasmatique en FVW: RCo et FVIII :C. **Hémophilie A :** Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVIII:C spécifié. La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), d'après la norme OMS actuelle relative aux produits contenant du facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) ou de préférence en Unités Internationales (par rapport à une norme internationale de facteur VIII plasmatique). 1 UI d'activité de facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII dans 1 ml de plasma humain normal. **Traitement à la demande :** Le calcul de la dose de facteur VIII nécessaire est basé sur des données empiriques montrant que l'administration d'1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII d'environ 2 % par rapport à l'activité normale (récupération *in vivo* 2 UI/dl). Le calcul de la dose à administrer repose sur la formule suivante : Unités nécessaires = poids corporel [kg] x augmentation souhaitée du facteur VIII [% ou UI/dl] x 0,5. La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique au cas par cas. En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dl) pour la durée de traitement correspondante. Le tableau suivant peut notamment être utilisé à titre indicatif pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/ Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/ Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, saignement	20 – 40	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la

musculaire ou buccal		résolution de l'épisode hémorragique (indiqué par la disparition de la douleur) ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie ou hématome musculaire	30 – 60	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à la résolution de la douleur ou de l'invalidité aiguë.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60 – 100	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Mineure y compris extraction dentaire	30 – 60	Renouveler la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Majeure	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité du facteur VIII de 30 à 60 % (UI/dl).

Traitement prophylactique : Pour une prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, la dose habituelle est de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles d'administration de la dose ou d'administrer des doses plus élevées. **Population pédiatrique hémophile A** : La posologie dans l'hémophilie A chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans est basée sur le poids corporel et est par conséquent, généralement calculée selon les recommandations qui existent chez les adultes. Dans certains cas, un intervalle de doses plus court ou plus long peut être nécessaire. La fréquence d'administration doit toujours être adaptée à l'efficacité clinique au cas par cas. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.2. **Personnes âgées** : Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les personnes âgées. **Mode d'administration** : Voie intraveineuse. Pour les instructions relatives à la reconstitution du produit avant l'administration, voir la rubrique 6.6. La préparation reconstituée doit être injectée/perfusée lentement par voie intraveineuse à un débit confortable pour le patient. Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser 6 ml par minute. Le patient doit être surveillé afin de déceler toute réaction immédiate. En cas de survenue d'une réaction pouvant être reliée à l'administration de Voncento, il convient de diminuer le débit de perfusion ou d'arrêter l'injection, en fonction de l'état clinique du patient (voir également la rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Hypersensibilité** : Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité qui peuvent se manifester par une urticaire généralisée, une oppression thoracique, des sifflements respiratoires, une hypotension et une anaphylaxie. En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc devra être instauré. **Sécurité virale** : Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et vis-à-vis du virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis à vis des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies (anémie hémolytique). Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients recevant de façon régulière/répétée du facteur VIII/FVW dérivé du plasma humain est recommandée. Il est fortement recommandé, à chaque administration de Voncento à un patient, que le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés pour maintenir la traçabilité entre le patient et le lot du produit. **Maladie de von Willebrand** : Il existe un risque de survenue d'événements thrombotiques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques connus. Par conséquent, une surveillance des premiers signes de thrombose s'avère essentielle dans cette population de patients à risque. Des mesures de prévention contre les thrombo-embolies veineuses seront instaurées conformément aux recommandations actuelles. Comme pour tout produit qui contient du FVW associé à du FVIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, les patients qui reçoivent des produits contenant du facteur VIII associé à du FVW devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'éviter une augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Des mesures anti-thrombotiques doivent être envisagées le cas échéant (voir aussi la rubrique 5.2). Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVW peuvent apparaître chez les patients souffrant de la MVW, notamment de type 3. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le FVW:RCO ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, un test biologique approprié devra être réalisé afin de rechercher la présence d'inhibiteurs du FVW. Chez les patients présentant un taux élevé d'inhibiteurs, le traitement peut non seulement être inefficace mais également conduire à des réactions anaphylactoïdes. D'autres options thérapeutiques doivent donc être envisagées. **Hémophilie A ; Inhibiteurs** : L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit. La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs transitoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs. De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII. **Événements cardiovasculaires** : L'administration d'un traitement de substitution du facteur VIII peut augmenter les risques cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. **Complications liées au cathéter** : Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. **Présence de sodium** : La présentation avec 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de solvant) contient jusqu'à 29,50 mg (1,28 mmol) de sodium par flacon, équivalent à 1,48 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS, soit 2 g de sodium pour un adulte. **Population pédiatrique** : Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Aucune interaction du FVW et du FVIII avec d'autres médicaments n'a été étudiée.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement : Voncento n'a fait l'objet d'aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal. **Maladie de von Willebrand** : L'expérience dans le traitement des femmes enceintes ou qui allaitent n'est pas disponible. Voncento doit être administré aux femmes présentant un déficit du FVW enceintes ou qui allaitent seulement si le médicament a clairement été indiqué, en prenant en considération que l'administration confère un risque accru d'événements hémorragiques chez ces patientes lors de l'accouchement. **Hémophilie A** : Etant donnée la faible fréquence de l'hémophilie A chez la femme, il n'existe pas de données concernant le traitement pendant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, Voncento doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue. **Fertilité** : Il n'y a pas de donnée disponible sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Voncento n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité : Pendant le traitement avec Voncento chez les adultes et les adolescents les effets indésirables suivants peuvent survenir : une hypersensibilité ou des réactions allergiques, des événements thromboemboliques, fièvre, céphalées, dysgueusie et perturbation du bilan hépatique. De plus les patients peuvent développer des inhibiteurs du FVIII et FVW. Liste des effets indésirables : Le tableau présenté ci-dessous est fondé sur la classification système-organe MedDRA. Les fréquences ont été définies selon les critères suivants: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes MedDRA	Effet indésirable*	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du FVIII Inhibition du facteur von Willebrand	Peu fréquente (PTP) ** Très fréquent (PUP) ** Indéterminée***
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (y compris tachycardie, douleur thoracique, gêne thoracique et dorsalgie)	Fréquente
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Peu fréquente
Affections vasculaires	Événements thromboemboliques	Peu fréquente
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Céphalées	Fréquente Très fréquente
Investigations	Perturbation du bilan hépatique	Peu fréquente

* Événements indésirables évalués comme liés à l'administration du Voncento

** La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTP= patients précédemment traités (previously-treated patients), PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients).

*** Observée au cours de la surveillance post-autorisation, pas observée dans les essais cliniques

Description de certains effets indésirables : Hypersensibilité (réactions allergiques) : Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angio-œdème, brûlure et piquûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique (y compris douleurs thoraciques et gêne thoracique, douleurs dorsales, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été observés et peuvent dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris le choc). Inhibition du Facteur VIII : Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités par le facteur VIII, y compris avec Voncento. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie. Inhibition du Facteur Willebrand : Les patients atteints de la MVW, particulièrement les patients de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FVW. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la réaction se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Ces anticorps précipitent et peuvent apparaître simultanément à des réactions anaphylactiques. Par conséquent, chez les patients présentant une réaction anaphylactique une recherche d'un inhibiteur doit être effectuée. Dans tous ces cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie. Événements thromboemboliques : Chez les patients atteints de la MVW, il y a un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques cliniques ou biologiques connus. L'administration de médicaments contenant des facteurs VIII et Willebrand peut s'accompagner d'une élévation excessive et prolongée des taux plasmatiques de FVIII:C, susceptible d'augmenter le risque d'événements thromboemboliques (voir aussi rubrique 4.4). Pour les informations relatives à la sécurité virale, voir rubrique 4.4. Population pédiatrique : La fréquence, le type et la sévérité des effets secondaires chez les enfants sont supposés comparables à ceux de l'adulte. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage : 5 cas de surdosage ont été reportés au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable n'a été associé à ces cas. Le risque d'événements thromboemboliques ne peut être exclu dans le cas d'un surdosage majeur, particulièrement chez les patients atteints de maladie de von Willebrand.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteurs de coagulation, facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humain en association. Code ATC : B02BD06. Maladie de von Willebrand : Le FVW exogène dérivé du plasma humain agit de la même manière que le FVW endogène. L'administration de FVW permet de corriger à deux niveaux les troubles de l'hémostase observés chez les patients présentant un déficit en FVW (maladie de von Willebrand) : • Le FVW permet de rétablir l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (compte-tenu de sa capacité à se lier au sous-endothélium vasculaire 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 niveau de polymérisation de la protéine. • Le FVW permet de corriger de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, le FVW se fixe au facteur VIII endogène (normalement produit par le patient) et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. C'est la raison pour laquelle l'administration de FVW pur (produit contenant du FVW mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un léger délai après la première injection. • L'administration d'une préparation contenant un concentré de facteur VIII avec le FVW permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion. Hémophilie A : Le facteur VIII exogène dérivé du plasma humain agit de la même manière que le facteur VIII endogène. Le complexe de facteur VIII/facteur Willebrand est composé de deux molécules (facteur VIII et FVW) ayant des fonctions physiologiques différentes. Après perfusion chez un patient hémophile, le facteur VIII se fixe sur le FVW dans la circulation sanguine. Une fois activé, le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant l'activation du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire liée au sexe, se manifestant par des troubles de la coagulation causés par la diminution des taux plasmatiques de facteur VIII, qui se traduit par des hémorragies profuses dans les articulations, les muscles ou les organes internes. Ces hémorragies peuvent être spontanées, accidentelles ou résulter d'un traumatisme chirurgical. Le traitement de substitution permet d'augmenter les concentrations plasmatiques de FVIII, et donc de corriger temporairement le déficit et le risque d'événements hémorragiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Maladie de von Willebrand : Les propriétés pharmacocinétiques de Voncento ont été évaluées chez les patients souffrant de la MVW en dehors de toute hémorragie. Selon une étude pharmacocinétique réalisée chez 12 sujets ≥ 12 ans atteints de MVW, les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes pour le FVW: RCo, le FVW: Ag, le FVW: LC et le FVIII:C ont été observées :

Paramètre	FVW:RCo			FVW:Ag			FVW:LC			FVIII:C		
	N	Médiane	Intervalle	N	Médiane	Intervalle	N	Médiane	Intervalle	N	Médiane	Intervalle
Récupération progressive (IU/ml)/(IU/kg)	12	0.017	0.012-0.021	12	0.018	0.013-0.022	12	0.022	0.015-0.025	12	0.027	0.016-0.036
Demi-vie (h)	8	11.53	6.05-35.10	12	18.39	11.41-27.01	12	14.54	9.36-25.10	10	23.65	7.69-57.48
ASC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	12	14.46	8.56-37.99	12	33.10	22.65-64.68	12	24.32	14.83-41.14	11	27.85	13.15-66.82
TMR (h)	8	13.25	8.59-25.45	12	24.57	15.28-33.60	12	18.74	11.61-28.57	10	36.57	15.62-85.14
C _{max} (IU/ml)	12	1.48	0.93-3.36	12	2.04	1.52-3.66	12	1.60	1.04-2.66	12	1.00	0.57-1.32
T _{max} (h)	12	0.25	0.25-1.03	12	0.25	0.25-1.00	12	0.25	0.25-1.00	12	1.00	0.25-30.00
C _{min} (IU/ml)	12	0.02	0.00-0.03	12	0.10	0.02-0.17	12	0.05	0.02-0.09	12	0.14	0.03-0.59
Clairance totale (ml/(h*kg))	12	6.16	3.06-9.32	12	3.74	2.61-4.78	12	3.20	2.32-4.77	11	1.28	0.62-2.47
V _d (ml/kg)	8	68.3	44.7-158.0	12	74.0	64.5-128.4	12	71.0	47.5-93.7	10	47.5	24.8-72.9

ASC = aire sous la courbe ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{min} = concentration plasmatique minimale ; UI = unité internationale ; TMR = temps moyen de résidence ; N = nombre de sujets ; T_{max} = temps de concentration maximale ; V_d = volume de distribution à l'état d'équilibre ; FVW: Ag = facteur von Willebrand : Antigène ; FVW: LC = facteur von Willebrand: liaison au collagène ; FVW: RCo = facteur von Willebrand: cofacteur de la ristocétine ; FVIII: C = Facteur VIII: coagulant.

La teneur relative en multimères de FVW de HPM (haut poids moléculaires) de Voncento est en moyenne de 86% par rapport au plasma humain normal (PHN). Hémophilie A: La pharmacocinétique de Voncento a été évaluée chez les patients Hémophiles A en dehors de situations hémorragiques. Selon une étude pharmacocinétique réalisée chez 16 sujets hémophiles A d'au moins 12 ans, les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes de FVIII:C ont été observées :

Paramètre	FVIII:C		
	N	Médiane	Intervalle
Récupération progressive (IU/ml)/(IU/kg)	16	0.021	0.011-0.032
Demi-vie (h)	16	13.74	8.78-18.51
ASC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	16	13.09	7.04-21.79
TMR (h)	16	16.62	11.29-26.31
C _{max} (IU/ml)	16	1.07	0.57-1.57
T _{max} (h)	16	0.50	0.42-4.03
C _{min} (IU/ml)	16	0.06	0.02-0.11
Clairance totale (ml/(h*kg))	16	3.82	2.30-7.11
V _d (ml/kg)	16	61.2	35.1-113.1

ASC = aire sous la courbe ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{min} = concentration plasmatique minimale ; UI = unité internationale ; TMR = temps moyen de résidence ; N = nombre de sujets ; T_{max} = temps de concentration maximale ; V_d = volume de distribution à l'état d'équilibre ; FVIII: C = Facteur VIII: coagulant

Population pédiatrique : Maladie de von Willebrand : Les données des études pharmacocinétiques chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand sont très similaires à celles observées dans la population adulte. La PK d'une dose unique de 80 UI FVW: RCo / kg de poids corporel a été évaluée chez des sujets pédiatriques de moins de 12 ans atteints de la maladie de von Willebrand sévère (voir tableau ci-dessous). Après la perfusion, les concentrations maximales de marqueurs de FVW (FVW: RCo, FVW: Ag, et FVW: LC) et FVIII: C ont été atteints immédiatement avec une médiane de 0,012 à 0,016 IR (UI / ml) / (UI / kg) pour les marqueurs du FVW et de 0,018 à 0,020 (UI / ml) / (UI / kg) pour FVIII: C. La médiane de la demi-vie des marqueurs du FVW était comprise entre 10h00 et 13h48 alors que le FVIII: C avait une demi-vie comprise entre 11h40 et 19h54 en raison d'un effet plateau pouvant représenter l'effet net de la baisse des niveaux de FVIII exogène, combinée avec l'augmentation endogène des niveaux de FVIII. Les paramètres pharmacocinétiques de l'évaluation répétée de la PK étaient semblables à ceux de la PK initiale. L'exposition à Voncento et la disposition étaient comparables entre les sujets < 6 ans et de 6-12 ans. Paramètres pharmacocinétiques initiaux de référence ajustés de FVW et de FVIII: C chez des sujets <6 ans (N = 9) et 6-12 ans (N = 5)

Paramètre	FVW:RCo				FVW:Ag				FVW:LC				FVIII:C			
	N	Médiane (intervalle)		N	Médiane (intervalle)		N	Médiane (intervalle)		N	Médiane (intervalle)		N	Médiane (intervalle)		
		<6 ans	6-12 ans		<6 ans	6-12 ans		<6 ans	6-12 ans		<6 ans	6-12 ans				
Récupération progressive (IU/ml)/(IU/kg)	9	0.012 (0.009-0.017)	5	0.016 (0.009-0.017)	9	0.014 (0.007-0.016)	5	0.015 (0.014-0.022)	9	0.014 (0.009-0.017)	5	0.014 (0.010-0.016)	8	0.018 (0.012-0.048)	5	0.020 (0.008-0.026)
Demi-vie (h)	5	13.48 (4.13-22.44)	3	11.20 (8.55-11.59)	8	11.15 (7.72-22.36)	5	11.00 (8.61-12.14)	8	10.53 (6.08-15.44)	5	10.00 (7.20-12.11)	4	19.54 (17.96-20.70)	3	11.40 (7.05-32.61)
ASC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	9	7.40 (4.26-17.71)	5	10.44 (3.11-15.85)	9	19.41 (11.71-34.55)	5	21.75 (18.72-27.77)	9	15.49 (11.10-25.30)	5	16.46 (12.84-19.63)	8	15.45 (8.25-32.36)	5	19.81 (1.47-34.82)
TMR (h)	5	16.68 (4.36-32.74)	3	12.99 (8.48-13.03)	8	13.31 (9.03-31.68)	5	13.26 (11.06-15.72)	8	12.87 (7.17-20.96)	5	11.70 (9.19-15.22)	4	25.78 (23.87-28.42)	3	15.92 (6.63-44.40)
C _{max} (IU/ml)	9	1.06 (0.69-1.35)	5	1.30 (0.71-1.34)	9	1.66 (1.22-1.92)	5	1.79 (1.44-2.50)	9	1.44 (1.13-1.93)	5	1.28 (1.23-1.83)	8	0.71 (0.46-1.46)	5	0.57 (0.33-0.96)
T _{max} (h)	9	0.55 (0.50-0.62)	5	0.58 (0.50-0.60)	9	0.55 (0.50-0.62)	5	0.58 (0.50-0.60)	9	0.55 (0.50-0.62)	5	0.58 (0.50-0.60)	8	0.58 (0.50-22.52)	5	0.58 (0.50-0.60C)

Clairance totale (ml/(h*kg))	5	7.30 (2.82-17.32)	3	7.22 (6.14-8.62)	8	5.63 (2.24-13.13)	5	4.93 (4.48-5.10)	8	7.03 (3.66-11.74)	5	6.22 (5.25-7.14)	4	2.46 (1.29-3.87)	3	4.81 (0.96-26.07)
Vd (ml/kg)	5	112.1 (52.3-135.3)	3	80.1 (73.1-93.8)	8	76.8 (70.3-133.5)	5	67.5 (54.6-70.4)	8	84.4 (67.1-113.8)	5	79.7 (54.7-95.9)	4	67.5 (33.1-92.5)	3	76.6 (42.6-172.9)

ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale; C_{min} = concentration plasmatique minimale; UI = unité internationale; TMR = temps moyen de résidence; N = nombre de sujets ; T_{max} = temps de concentration maximale; V_d = volume de distribution à l'état d'équilibre; FVW: Ag = facteur von Willebrand : Antigène; FVW: LC = facteur von Willebrand: liaison au collagène; FVW: RCo = facteur von Willebrand: cofacteur de la ristocétine ; FVIII:C = Facteur VIII: coagulant.

Hémophilie A : La PK d'une dose unique de 50 UI de facteur VIII / kg de poids corporel a été évaluée chez les 31 sujets pédiatriques de moins de 12 ans présentant une hémophilie A (voir tableau ci-dessous). Après la perfusion, les concentrations maximales de FVIII:C ont été atteintes immédiatement avec un IR médian d'environ 0,016 (UI/ml)/(UI/kg) pour FVIII:C. L'élimination médiane t_{1/2} du FVIII:C était d'environ 10 h. Les paramètres pharmacocinétiques de l'évaluation de la répétition de la PK étaient similaires à ceux de la PK initial. L'exposition Voncento et la disposition ont été comparables entre les sujets <6 ans et 6-12 ans. Paramètres pharmacocinétiques initiaux de référence ajustés de FVIII:C chez des sujets <6 ans (N = 15) et 6-12 ans (N = 16).

Paramètre	FVIII:C					
	<6 ans			6-12 ans		
	N	Médiane	Intervalle	N	Médiane	Intervalle
Récupération progressive (IU/ml)/(IU/kg)	15	0.015	0.009-0.019	16	0.016	0.010-0.026
Demi-vie (h)	15	9.62	7.75-18.20	16	10.00	8.89-12.50
ASC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	15	8.23	3.96-11.04	16	9.90	6.17-17.62
TMR (h)	15	13.51	7.95-17.38	16	13.89	12.11-17.07
C _{max} (IU/ml)	15	0.75	0.46-0.94	16	0.84	0.51-1.21
T _{max} (h)	15	0.58	0.53-0.58	16	0.58	0.50-1.00
Clairance totale (ml/(h*kg))	15	6.22	4.22-11.34	16	4.88	2.54-7.74
Vd (ml/kg)	15	75.3	63.8-197.2	16	71.9	42.1-109.3

ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale; C_{min} = concentration plasmatique minimale; UI = unité internationale; TMR = temps moyen de résidence; N = nombre de sujets Tmax = temps de concentration maximale; Vd = volume de distribution à l'état d'équilibre; FVIII:C = Facteur VIII: Coagulant

5.3. Données de sécurité préclinique : Les principes actifs de Voncento sont le facteur VIII et le FVW, provenant de plasma humain et agissant comme les constituants endogènes du plasma. Les études pré cliniques à doses répétées (toxicité chronique, cancérogénicité et mutagénicité) ne peuvent pas être réalisées avec des modèles animaux classiques en raison de l'apparition d'anticorps après l'administration de protéines humaines hétérologues.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : Poudre : Chlorure de calcium, Albumine humaine, Chlorure de sodium, Citrate de sodium, Saccharose, Trométamol. Solvant : Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités : En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.1.

6.3. Durée de conservation : 3 ans. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C.


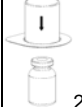
6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur. Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir rubrique 6.3.






6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : Poudre (500 UI/1200 UI) dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium), 5 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium). Une boîte contient : 1 flacon de poudre, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables, 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20



Une boîte intérieure contenant : 1 seringue à usage unique de 10 ml, 1 nécessaire de ponction veineuse, 2 tampons alcoolisés, 1 pansement non-stérile. Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : Poudre (1000 UI/2400 UI) dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium), 10 ml de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc) d'un disque (plastique) et d'un capuchon (aluminium). Une boîte contient : 1 flacon de poudre, 1 flacon de 10 ml d'eau pour préparations injectables, 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20. Une boîte intérieure contenant : 1 seringue à usage unique de 10 ml 1 nécessaire de ponction veineuse, 2 tampons alcoolisés, 1 pansement non-stérile.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Instructions générales : La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement à la recherche de particules ou d'une coloration particulière avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions troubles à l'œil nu ou contenant encore des flocons ou des particules. La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Reconstitution : Laisser le flacon de solvant à température ambiante. Retirer les capsules des flacons de poudre et de solvant et appliquer une solution aseptique sur les bouchons en caoutchouc. Laisser sécher avant l'ouverture du conditionnement du dispositif Mix2Vial.

	1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage!
	2. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage, pousser l'extrémité bleue de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.

	3	3. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que vous avez seulement retiré l'emballage et que le dispositif Mix2Vial est bien resté en place.
	4	4. Poser le flacon de poudre sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif Mix2Vial et pousser l'extrémité transparente de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de poudre. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.
	5	5. En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre doucement le dispositif en deux pour éviter la formation excessive de mousse lors de la dissolution de la poudre. Jeter le flacon de solvant sur lequel est attachée la partie bleue de l'adaptateur Mix2Vial.
	6	6. Agiter délicatement le flacon de produit sur lequel est attachée la partie transparente de l'adaptateur jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.
	7	7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injecter l'air dans le flacon de produit.

Prélèvement et administration :

	8	8. En maintenant le piston de la seringue appuyé, tourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.
	9	9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (piston dirigé vers le bas) et déconnecter le dispositif Mix2Vial de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Pour injecter Voncento, seul le nécessaire d'administration fourni doit être utilisé car l'échec du traitement peut être une conséquence de l'adsorption sur les surfaces internes de certains équipements d'injection/de perfusion du facteur VIII de coagulation humain. Dans le cas où des volumes importants de Voncento sont nécessaires, il est possible d'utiliser plusieurs flacons de Voncento à la fois via un dispositif de perfusion disponible dans le commerce (par exemple une pompe à seringue pour une application par voie intraveineuse de médicaments). Toutefois, dans ces cas, la solution initialement reconstituée de Voncento ne doit pas être diluée. Administrer lentement la solution par voie intraveineuse (voir rubrique 4.2), en veillant à ne pas faire pénétrer du sang dans la seringue remplie de produit. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : CSL Behring GmbH - Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg – Allemagne. **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence : CSL Behring SA** – Tour Cristal - 7/11 quai André Citroën – 75015 Paris – France. Tel : 01.53.58.54.00 Fax : 01.53.58.56.83 Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMERO(S) D'AMM :

- EU/1/13/857/003 (1 flacon de poudre : 500 UI/1200 UI + 1 flacon de solvant : 5 ml) – code CIP : 34009 585 638 4 3
- EU/1/13/857/004 (1 flacon de poudre : 1000 UI/2400 UI + 1 flacon de solvant : 10 ml) – code CIP : 34009 585 639 0 4

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : avril 2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. Agréé aux Collectivités. Médicament soumis à prescription hospitalière. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TR : VONCENTO 500 UI/ 1200 UI : 1339,200 € ; VONCENTO 1000 UI/ 2400 UI : 2678,400 €. VCNC180730.

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

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : infomedfrance@cslbehring.com.

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages d'un montant minimal de dix euros TTC sur www.transparence.sante.gouv.fr.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : dataprotection@cslbehring.com ou Tour Cristal - 7/11 quai André Citroën 75015 Paris.
Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

