

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voncento 250 UI FVIII/ 600 UI FVW (5ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Voncento 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW (10 ml solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Voncento 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW (5 ml solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Voncento 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW (10 ml solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Voncento 250 UI/ 600 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Un flacon de poudre contient nominativement :

- 250 UI* de facteur VIII de coagulation humain ** (FVIII).

- 600 UI*** de facteur von Willebrand humain** (FVW).

Après reconstitution avec les 5 ml d'eau pour préparations injectables fournis, la solution contient 50 UI/ml de FVIII et 120 UI/ml de FVW.

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 10 ml d'eau pour préparations injectables fournis, la solution contient 50 UI/ml de FVIII et 120 UI/ml de FVW.

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.

Excipient à effet notoire :

* 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.

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. DONNEES 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 maladie de von Willebrand 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 maladie de von Willebrand 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.

Suivi du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du 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 hémostasie satisfaisante sont de 40 à 80 UI/kg de facteur von Willebrand (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 maladie de von Willebrand de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations optimales nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de maladie de von Willebrand.

Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale

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 facteur von Willebrand 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 facteur von Willebrand 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 envisagée 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 concentrés de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma

est exprimée en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) ou de préférence en 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 Unité Internationale (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 musculaire ou buccal	20 – 40	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la 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		
Chirurgie mineure y compris extraction dentaire	30 – 60	Renouveler la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Chirurgie 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

Traçabilité

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.

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 ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.

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 facteur von Willebrand 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 facteur von Willebrand devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'en 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 facteur von Willebrand peuvent apparaître chez les patients souffrant de la maladie de Willebrand, notamment de type 3. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le FVW:RCo ne sont pas atteints ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, un test biologique approprié devra être réalisé afin de rechercher la présence d'inhibiteurs du facteur von Willebrand. 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 50 premiers jours d'exposition, mais il persiste tout au long de la vie, bien que le risque soit peu fréquent.

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

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance 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

Les présentations avec 250 UI FVIII/ 600 UI FVW (5 ml de solvant) et 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW (5 ml de solvant) :

Contiennent jusqu'à 14,75 mg (0,64 mmol) de sodium par flacon, équivalent à 0,74 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS, soit 2 g de sodium pour un adulte.

Les présentations avec 500 UI FVIII/ 1200 UI FVW (10 ml de solvant) et 1000 UI FVIII/ 2400 UI FVW (10 ml de solvant) :

Contiennent 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 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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 tenant compte du fait que l'accouchement augmente le risque d'accidents hémorragiques chez ces patientes.

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, 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 facteur FVIII	Peu fréquent (PTP)** Très fréquent (PUP)**
	Inhibition du facteur von Willebrand	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	Evénements thromboemboliques	Peu fréquente
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquente
	Céphalées	Très fréquente
Investigations	Perturbation du bilan hépatique	Peu fréquente

* Les 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 préalablement traités (previously-treated patients), PUP = patients non préalablement traités (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: angioedème, brûlure et piqûre 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 peut se manifester 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 maladie de von Willebrand, particulièrement les patients de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand. 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 maladie de von Willebrand, 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Cinq 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. PROPRIETES 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 facteur Willebrand exogène dérivé du plasma humain agit de la même manière que le facteur von Willebrand endogène.

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

- Le facteur von Willebrand permet de rétablir l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (compte-tenu de 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 facteur von Willebrand permet de corriger de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, le facteur von Willebrand se fixe au facteur VIII endogène (normalement produit par le patient) et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. C'est la raison pour laquelle l'administration de facteur von Willebrand pur (produit contenant du facteur von Willebrand mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un léger délai après la première injection.
- L'administration d'une préparation contenant un concentré de facteur VIII avec le facteur von Willebrand permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

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 von Willebrand est composé de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) ayant des fonctions physiologiques différentes.

Après perfusion chez un patient hémophile, le facteur VIII se fixe sur le facteur von Willebrand dans la circulation sanguine.

Une fois activé, le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX activé, 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.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Maladie de von Willebrand

Les propriétés pharmacocinétiques de Voncento ont été évaluées chez les patients souffrant de la maladie de von Willebrand en dehors de toute hémorragie.

Selon une étude pharmacocinétique réalisée chez 12 sujets ≥ 12 ans atteints de maladie de von Willebrand, 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:CB			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
Vd (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 moléculaire) 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
TRM (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
Vd (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 chez 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: LG) 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 les sujets de 6-12 ans.

Paramètres initiaux de FVW et de FVIII pharmacocinétiques de référence ajustés: C chez des sujets <6 ans (N = 9) et 6-12 ans (N = 5)

Paramètre	FVW:RCo				FVW:Ag				FVW:CB				FVIII:C			
	N	Médiane (intervalle)	N	Médiane (intervalle)	N	Médiane (intervalle)	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)
TRM (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 31 sujets pédiatriques de moins de 12 ans présentant une hémophilie A (voir le tableau ci-dessous). Après la perfusion, les concentrations maximales de FVIII: C ont été atteints 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 <6 ans et 6-12 ans sujets.

Paramètres initiaux de référence ajusté pharmacocinétiques de FVIII: C chez des sujets <6 (N = 15) et 6-12 ans (N = 16)

Paramètre	FVIII:C					
	N	Médiane	Intervalle	N	Médiane	Intervalle
	<6 years			6-12 years		
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
TRM (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; TRM = temps moyen de résidence; N = nombre de sujets T_{max} = 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 facteur von Willebrand, 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.

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.

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 250 UI/ 600 UI FVW poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Poudre (250 UI/600 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 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).

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

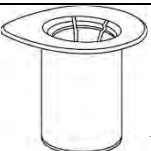


6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation




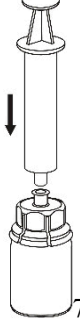
Instructions générales

La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement à la recherche de particules ou 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.

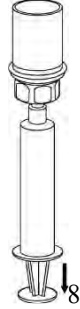

Reconstitution

Laisser le flacon de solvant à température ambiante. Retirer les capsules des flacons de poudre et de solvant et appliquer une solution antiseptique sur les bouchons en caoutchouc. Laisser sécher avant l'ouverture du conditionnement du dispositif Mix2Vial.

 1	1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage!
 2	2. Placer le flacon 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.

	<p>4. Poser le flacon de produit 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.</p>
	<p>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.</p>
	<p>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.</p>
	<p>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.</p>

Prélèvement et administration

	<p>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.</p>
	<p>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.</p>

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 MARCHE

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Allemagne

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

EU/1/13/857/001
EU/1/13/857/002
EU/1/13/857/003
EU/1/13/857/004

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

Date de première autorisation : 12 août 2013
Date du dernier renouvellement : 26 avril 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET > FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A UNE
UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) d'origine biologique

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SWITZERLAND

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows
Victoria 3047
AUSTRALIA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
GERMANY

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

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

- **PSURs**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans les six mois suivant l'autorisation de mise sur le marché. Par la suite, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit en conformité avec les exigences énoncées dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) conformément à l'article 107c (7) de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser les études et actions supplémentaires de Pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu

dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- Sur demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, en particulier lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil bénéfice/risque du médicament, ou quand une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates pour la soumission d'un PSUR et la mise à jour d'un PGR coïncident, elles peuvent être soumises en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 250 UI/600 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
facteur VIII de coagulation humain/ facteur von Willebrand humain

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

facteur VIII de coagulation humain 250 UI
facteur von Willebrand humain 600 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, saccharose, trométamol. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

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

EU/1/13/857/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voncento 250 UI/600 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**

Flacon de poudre 250 UI/600 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW
poudre pour solution injectable/ perfusion
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

facteur VIII de coagulation 250 UI
facteur von Willebrand 600 UI

6. AUTRES

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

Flacon de solvant 5 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 500 UI/1200 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
facteur VIII de coagulation humain/facteur von Willebrand humain

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

facteur VIII de coagulation humain 500 UI
facteur von Willebrand humain 1200 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, saccharose, trométamol. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

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

EU/1/13/857/002

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voncento 500 UI /1200 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
(Flacon de poudre 500 UI/1200 UI)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW
poudre pour solution injectable/ perfusion
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

facteur VIII de coagulation 500 UI
facteur von Willebrand 1200 UI

6. AUTRES

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

Flacon de solvant 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 500 UI/1200 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

facteur VIII de coagulation humain/facteur von Willebrand humain

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

facteur VIII de coagulation humain 500 UI

facteur von Willebrand humain 1200 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, saccharose, trométamol. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

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

EU/1/13/857/003

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voncento 500 UI /1200 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**

Flacon de poudre 500 UI/1200 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW
poudre pour solution injectable/ perfusion
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

facteur VIII de coagulation 500 UI
facteur von Willebrand 1200 UI

6. AUTRES

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

Flacon de solvant 5 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 1000 UI/2400 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
facteur VIII de coagulation humain/facteur von Willebrand humain

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

facteur VIII de coagulation humain 1000 UI
facteur von Willebrand humain 2400 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, saccharose, trométamol. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

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

EU/1/13/857/004

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voncento 1000 UI /2400 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**

Flacon de poudre 1000 UI/2400 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW
poudre pour solution injectable/ perfusion
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

facteur VIII de coagulation 1000 UI
facteur von Willebrand 2400 UI

6. AUTRES

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

Flacon de solvant 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage du dispositif d'administration (boîte intérieure)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dispositif d'administration

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Non applicable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non applicable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non applicable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non applicable

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

Non applicable

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Non applicable

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Date d'exp

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non applicable

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non applicable

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non applicable

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot n°

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Non applicable

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non applicable

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non applicable

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Voncento 1000 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de solvant) poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
facteur VIII de coagulation Humain
facteur von Willebrand Humain

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, votre infirmière ou votre pharmacien.
- 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 infirmière ou à votre pharmacien. 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 Voncento et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Voncento ?
3. Comment utiliser Voncento ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Voncento ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Le produit est obtenu à partir du plasma humain (la partie liquide du sang) et contient les substances actives facteur VIII (FVIII) de coagulation humaine et facteur von Willebrand humaine (FVW).

Voncento est utilisé dans toutes les classes d'âge afin de prévenir ou stopper les saignements causés par l'absence du FVW dans la maladie de von Willebrand (MVW) et l'absence du FVIII dans l'hémophilie A. Voncento n'est utilisé que lorsque le traitement avec un autre médicament, la desmopressine, est inefficace ou contre-indiqué.

FVIII et FVW sont impliqués dans la coagulation du sang. L'absence de l'un ou l'autre de deux facteurs signifie que le sang ne coagule pas aussi rapidement qu'il le devrait, il en résulte ainsi, une tendance accrue au saignement. Le remplacement du FVW et du FVIII par Voncento rétablira temporairement les mécanismes de coagulation.

Comme Voncento contient à la fois du facteur VIII et du facteur von Willebrand, il est important de savoir quel facteur est le plus important pour vous. Si vous présentez une hémophilie A, votre médecin vous prescrira Voncento avec le nombre d'unités de facteur VIII spécifiées. Si vous présentez une maladie de von Willebrand, votre médecin vous prescrira Voncento avec le nombre d'unités de FVW spécifiées.

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

N'utilisez jamais Voncento

- Si vous êtes allergique au FVW ou au FVIII ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Traçabilité

Il est fortement recommandé que chaque fois que VONCENTO est administré, la date d'administration, le lot et le volume injecté soient enregistrés dans votre livret patient.

Adressez-vous à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien avant d'utiliser Voncento.

- Des réactions allergiques (hypersensibilité) sont possibles. **Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, vous devez arrêter immédiatement l'utilisation de ce produit et contacter votre médecin.** Votre médecin doit vous informer **des premiers signes de réactions d'hypersensibilité.** Ceci peut inclure de l'urticaire, une éruption cutanée généralisée, une oppression thoracique, des sifflements respiratoires, une hypotension et une anaphylaxie (une réaction allergique grave qui provoque des difficultés respiratoires ou des étourdissements).
- L'apparition d'**inhibiteurs** du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillés étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec Voncento, informez en immédiatement votre médecin.
- Si vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'administration de Voncento nécessite la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter), votre médecin devra prendre en compte le risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).
- Maladie de von Willebrand
Si vous avez un risque connu de développement de caillots de sang, vous devez être surveillé pour détecter les premiers signes de thrombose (coagulation du sang). Votre médecin doit vous prescrire un traitement pour prévenir la thrombose.

Sécurité virale

Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de transmission d'agents infectieux sont mises en place. Celles-ci comprennent une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteur d'infections, et le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour la présence de virus/d'infection.

Les fabricants de ces médicaments mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes capables d'éliminer ou d'inactiver les virus.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour lutter contre le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite A.

Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19.

L'infection par le parvovirus B19 peut s'avérer sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée

Les enfants et les adolescents

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi aux enfants et aux adolescents.

Autres médicaments et Voncento

- Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou allaitante, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Au cours de la grossesse et de l'allaitement, Voncento ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Voncento contient du sodium

Les présentations 250 UI FVIII/ 600 UI FVW (5 ml de solvant) et 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (5 ml de solvant) contiennent jusqu'à 14,75 mg de sodium par flacon (composant principal de la cuisine/du sel de table). Cela équivaut à 0,74 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Les présentations 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (10 ml de solvant) et 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW (10 ml de solvant) contiennent jusqu'à 29,50 mg de sodium par flacon (composant principal de la cuisine/du sel de table). Cela équivaut à 1,48 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Voncento ?

Votre traitement doit être surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation sanguine.

Si votre médecin pense que vous êtes en mesure de vous auto-administrer Voncento, ce dernier vous fournira les instructions appropriées. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Demandez conseil à votre médecin en cas de doute.

Posologie

La quantité de FVW et de FVIII dont vous avez besoin et la durée du traitement dépendent de :

- la sévérité de votre maladie
- l'emplacement et l'intensité du saignement
- votre état clinique.
- votre poids corporel

(voir aussi la rubrique “*Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé*”).

Si Voncento vous a été prescrit dans le cadre d'un traitement à domicile, votre médecin doit s'assurer que les modalités d'injections et les quantités de médicament que vous devez utiliser vous ont été expliquées.

Suivez les instructions données par votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La posologie chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans est basée sur le poids corporel et est donc généralement basée sur les mêmes instructions que pour les adultes. Dans certains cas, spécialement chez les patients les plus jeunes, des doses plus importantes peuvent être nécessaires.

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

Cinq cas de surdosage ont été reportés au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable n'a été associé à ces cas. Le risque de développement de caillots de sang (thrombose) ne peut être exclu en cas de doses extrêmement élevées, en particulier chez les patients souffrant de la maladie de von Willebrand.

Si vous avez oublié d'utiliser Voncento

- Prenez immédiatement votre prochaine dose et continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez l'utilisation de Voncento

N'arrêtez pas l'utilisation de Voncento sans consulter votre médecin.

Reconstitution et préparation

Instructions générales

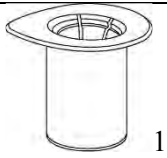
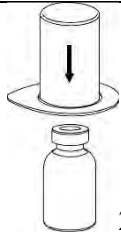




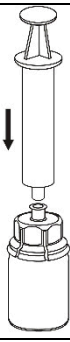
- La poudre doit être mélangée avec le solvant (liquide) qui est prélevé du flacon dans des conditions aseptiques.
- Voncento ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.
- La solution doit être transparente ou légèrement opalescente, i.e. elle peut contenir des bulles lorsqu'elle est observée à la lumière, mais ne doit pas contenir de particules visibles. Après filtration/ prélèvement (voir ci-dessous), la solution doit être inspectée visuellement avant d'être utilisée. Ne pas utiliser la solution si elle est visiblement trouble ou si elle contient des flocons ou des particules.
- Les produits non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale et selon les instructions de votre médecin.

Reconstitution

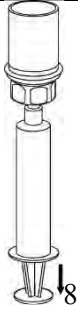

Sans ouvrir les flacons, amener le solvant et le flacon de poudre de Voncento à température ambiante ou corporelle. Ceci peut être fait soit en laissant les flacons à température ambiante environ une heure, soit en les tenant dans les mains pendant quelques minutes.

NE PAS exposer les flacons à une source de chaleur directe. Les flacons ne doivent pas être chauffés au-delà de la température du corps (37 °C).

Retirer avec précaution les capsules des flacons. Nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser les flacons sécher avant d'ouvrir le dispositif Mix2Vial (qui contient le dispositif de transfert avec filtre), puis suivez les instructions ci-dessous.

	<p>1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage!</p>
	<p>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.</p>
	<p>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</p>
	<p>4. Poser le flacon de produit 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.</p>
	<p>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.</p>
	<p>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.</p>
	<p>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.</p>

Prélèvement et administration

	<p>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.</p>
	<p>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.</p>

Utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit, insérer l'aiguille dans la veine. Laisser couler le sang vers l'extrémité du tube. Fixer la seringue sur l'embout, en verrouillant le nécessaire de ponction veineuse. Il est recommandé d'utiliser des seringues en plastique jetables car les surfaces de toutes les seringues en verre ont tendance à adhérer avec des solutions de ce type. **Injecter/perfuser lentement la solution reconstituée (à un débit ne dépassant pas 6 ml par minute) dans la veine** en suivant les instructions qui vous ont été données par votre médecin. Veiller à ne pas faire pénétrer du sang dans la seringue remplie de produit.

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 l'administration des médicaments dans une veine). Toutefois, dans ces cas, la solution initialement reconstituée de Voncento ne doit pas être diluée.

Soyez attentif à l'apparition de tout effet indésirable qui pourrait se produire tout de suite après l'administration du produit. Si vous avez des effets indésirables qui pourraient être liés à l'administration de Voncento, l'injection ou la perfusion doit être arrêtée (voir aussi la rubrique 2).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Voncento est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Consultez immédiatement votre médecin si:

- vous remarquez des symptômes de réactions allergiques**

Dans certains cas, cela peut évoluer vers une réaction allergique grave (anaphylaxie) provoquant de graves difficultés respiratoires, des vertiges ou un choc. Les réactions allergiques peuvent inclure les symptômes suivants : gonflement du visage, de la langue, de la bouche ou de la gorge, difficulté à respirer et à avaler, urticaire, respiration sifflante, sensation de brûlure et de picotements au site de la perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, éruption cutanée sur tout le corps, maux de tête, chute de la pression artérielle, agitation, accélération des battements du cœur, serrement de la poitrine (y compris des douleurs thoraciques et gêne au niveau de la poitrine), douleurs de dos, fatigue (léthargie), nausées, vomissements, picotements.

- **vous remarquez que le médicament ne fonctionne plus correctement (le saignement n'est pas arrêté).**
Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître comme effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant.
Vous pouvez développer un inhibiteur (anticorps neutralisant) du FVW, dans ce cas le FVW ne fonctionnera plus correctement.
- **vous remarquez des symptômes de mauvaise circulation au niveau des extrémités (par exemple, des extrémités froides et pâles) ou dans les organes vitaux (par exemple une douleur thoracique importante).**
Il y a un risque de formation de caillots sanguins (thrombose), en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque connus (voir également la rubrique 2).

L'effet secondaire suivant a été observé *très fréquemment* (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Mal de tête

Les effets secondaires suivants ont été observés *fréquemment* (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Augmentation de la température corporelle

Les effets indésirables suivants ont été observés *peu fréquemment* (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Altération du goût (dysgueusie)
- Test de la fonction hépatique anormale

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents sont supposés être les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet 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 de ce médicament.

5. Comment conserver Voncento ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.
- Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Voncento ne contient pas de conservateur, donc le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.
- Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- 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 Voncento

La substance active :

250 UI FVIII et 600 UI FVW par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables environ 50 UI/ml FVIII et 120 UI/ml FVW.

500 UI FVIII et 1200 UI FVW par flacon ; après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables environ 50 UI/ml FVIII et 120 UI/ml FVW.

500 UI FVIII et 1200 UI FVW par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables environ 100 UI/ml FVIII et 240 UI/ml FVW.

1000 UI FVIII et 2400 UI FVW par flacon ; après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables environ 100 UI/ml FVIII et 240 UI/ml FVW.

Pour plus d'information, voir la rubrique "*Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé*".

Les autres composants sont :

Chlorure de calcium, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, saccharose, trométamol.

Voir la rubrique 2 «Voncento contient du sodium».

Solvant: Eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Voncento et contenu de l'emballage extérieur ?

Voncento est fourni sous forme d'une poudre blanche et d'un solvant pour solution injectable/perfusion.

La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, i.e. elle peut contenir des bulles lorsqu'elle est observée à la lumière, mais ne doit pas contenir de particules évidentes.

La poudre et le solvant sont contenus dans des flacons en verre munis d'un bouchon en caoutchouc, d'un disque en plastique et d'un capuchon en aluminium.

Présentations

1 boîte de 250 UI/600 UI ou 500 UI/1200 UI 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

Une boîte de 500 UI/1200 UI ou 1000 UI/2400 UI:

- 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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour plus d'information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20 (BE)

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254 (DE)

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

France

CSL Behring S.A.
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Polska

CSL Behring so, z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Slovenija

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji
Tel:+ 386 41 42 0002

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 2 911 653 862

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé**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, l'administration d'une UI de FVW:RCo par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %).

Pour un traitement optimal, 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 facteur (FVW:RCo) correspondant à 20 à 40 UI de FVIII:C/kg.

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 maladie de von Willebrand de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations optimales nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de maladie de von Willebrand.

Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale:

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 facteur von Willebrand 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 facteur von Willebrand contenant un faible taux de facteur VIII, devront être envisagées afin d'éviter une augmentation excessive des taux de FVIII : C.

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 inférieure ou supérieure peuvent être nécessaires. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état du patient, ainsi que de son taux plasmatique en FVW:RCo and FVIII:C.

Population pédiatrique atteint 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.

La dose et la durée du traitement dépendront de l'état clinique du patient, ainsi que leur FVW: concentrations plasmatiques C: RCo et FVIII.

Hémophilie A

Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVIII:C spécifié dans la composition.

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 concentrés de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) ou de préférence en UI (par rapport à une norme internationale 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 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 musculaire ou buccal	20 – 40	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la 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		
Chirurgie mineure y compris extraction dentaire	30 – 60	Renouveler la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Chirurgie 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).

Suivi du traitement

Au cours du traitement, il est conseillé de surveiller les taux de facteur VIII pour adapter 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. En cas d'interventions chirurgicales majeures notamment, il est indispensable d'effectuer régulièrement un bilan de coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) afin d'assurer une surveillance précise du traitement de substitution.

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.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les personnes âgées.