

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**VONVENDI<sup>MD</sup>**

**Facteur de von Willebrand (recombinant)**

Poudre lyophilisée pour solution injectable  
Fioles de 650 UI et 1300 UI de FWV:RCO  
Injection intraveineuse

Facteur de coagulation sanguine antihémorragique

Takeda Canada Inc.  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3


Date d'autorisation initiale :  
2019-01-10

Date de révision :  
2023-11-28

Numéro de contrôle : 274580

VONVENDI<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.



TAKEDA et  sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose oubliée.....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>13</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>14</b>
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	16
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	16
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	18
8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation .....	18
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>19</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament .....	19
9.5 Interactions médicament-aliment.....	19

9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action .....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique .....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>21</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>22</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	22
	Traitement des épisodes hémorragiques .....	22
	Traitement en cas d'intervention chirurgicale .....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>29</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>31</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

VONVENDI (facteur de von Willebrand [recombinant]) est indiqué pour :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les adultes (âge  $\geq$  18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MVW);
- la prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge  $\geq$  18 ans) ayant reçu un diagnostic de MVW.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (âge < 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VONVENDI chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (âge  $\geq$  65 ans) :** Les données disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander l'utilisation de VONVENDI chez les personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

VONVENDI est contre-indiqué chez les patients qui ont eu une réaction d'hypersensibilité grave à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux et les protéines de souris ou de hamster) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Le traitement par VONVENDI doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de l'hémostase.

En se fiant à son jugement clinique, il faut personnaliser la posologie et la fréquence d'administration de VONVENDI en fonction du poids du patient, de la nature et de la gravité des épisodes hémorragiques et de l'intervention chirurgicale, et également en fonction des résultats des analyses de laboratoire et de la surveillance des paramètres cliniques appropriés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

L'hémostase ne pourra pas être obtenue tant que le taux d'activité coagulante du facteur VIII (FVIII:C) n'aura pas atteint au moins 40 UI/dL (soit  $\geq$  40 % du taux d'activité normale). Dans la majorité des cas, selon le taux de FVIII:C initial du patient, une seule perfusion de facteur de von Willebrand recombinant (FVWr) devrait suffire pour que le taux de FVIII:C endogène atteigne plus de 40 % en l'espace de 6 heures. Si le taux de FVIII:C plasmatique initial du patient est inférieur à 40 % ou inconnu et qu'il est nécessaire d'accroître immédiatement le taux de FVIII:C, il faut lui administrer une préparation de facteur VIII recombinant (FVIIIr) approuvée (à savoir une préparation qui ne contient pas de FVW) en même temps que la première perfusion de VONVENDI, afin d'atteindre un taux de FVIII:C plasmatique suffisant pour garantir l'hémostase. En revanche, s'il n'est pas nécessaire d'accroître immédiatement le taux de

FVIII:C ou si le taux de FVIII:C initial est suffisamment élevé pour obtenir l'hémostase, VONVENDI doit être administré sans FVIIIr.

En cas d'épisode hémorragique majeur ou d'intervention chirurgicale majeure nécessitant des perfusions fréquentes et répétées, il est recommandé de surveiller le taux de FVIII:C afin d'établir s'il y a lieu d'administrer au patient une perfusion de FVIIIr lors des perfusions subséquentes et de prévenir une élévation excessive du taux de FVIII:C.

Il faut surveiller les patients en vue de déceler la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le FVW ou le FVIII. Si le taux d'activité plasmatique du FVW:RCo (activité du cofacteur de la ristocétine) n'atteint pas la valeur prévue ou que l'administration de la dose appropriée ne permet pas de maîtriser le saignement, il convient d'effectuer un dosage visant à déceler la présence d'un éventuel inhibiteur du FVW ou du FVIII. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#).

## **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants.

Traitement des épisodes hémorragiques (traitement sur demande)

Afin de prendre en charge efficacement les épisodes hémorragiques aigus, il est important de corriger rapidement les taux de FVW:RCo et de FVIII:C.

La première dose de VONVENDI doit être de 40 à 80 UI/kg (poids corporel). Le traitement de substitution doit permettre d'atteindre un taux de FVW:RCo > 60 UI/dL (60 %) et un taux de FVIII:C > 40 UI/dL (40 %). Les directives posologiques pour le traitement des saignements mineurs et majeurs figurent au tableau 1.

Si le taux de FVIII:C est < 40 % ou inconnu, administrer VONVENDI en association avec un FVIIIr dans toute situation où une correction rapide du taux plasmatique hémostatique de FVIII:C doit être apportée (comme dans le cas d'une hémorragie aiguë, d'un traumatisme sévère ou d'une intervention chirurgicale d'urgence) afin de maîtriser le saignement. La dose de FVIIIr doit être calculée en fonction de la différence entre le taux plasmatique de FVIII:C initial du patient et le taux maximal de FVIII:C désiré afin d'atteindre un taux plasmatique de FVIII:C approprié, sachant que le taux de récupération moyen est d'environ 2,0 (UI/dL)/(UI/kg). Administrer la totalité de la dose de VONVENDI suivie de la dose de FVIIIr en l'espace de 10 minutes.

**Tableau 1 – Recommandations posologiques pour le traitement des saignements mineurs et majeurs**

Type de saignement	Dose initiale <sup>a</sup> (UI de FVW:RCo/kg [poids corporel])	Dose subséquente
<b>Mineur</b> (p. ex., épistaxis, saignement buccal, ménorragie)	de 40 à 50 UI/kg	de 40 à 50 UI/kg toutes les 8 à 24 heures (ou aussi longtemps qu'il sera jugé nécessaire compte tenu de l'état clinique du patient)
<b>Majeur<sup>b</sup></b> (p. ex., épistaxis, ménorragie, saignement gastro-intestinal [GI], traumatisme du système nerveux central, hémarthrose ou hémorragie traumatique sévères ou réfractaires)	de 50 à 80 UI/kg	de 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 heures pendant environ 2 à 3 jours (ou aussi longtemps qu'il sera jugé nécessaire compte tenu de l'état clinique du patient)

a Si une préparation de FVIIIr est administrée, consulter la monographie du produit correspondant pour prendre connaissance des directives relatives à la posologie, à la reconstitution et à l'administration.

b Tout saignement qui nécessite la transfusion d'un concentré de globules rouges ou pour lequel une telle intervention peut être indiquée, ou encore qui émane d'un foyer critique (p. ex., hémorragie intracrânienne ou GI) pourrait être considéré comme majeur.

Administrer une dose subséquente de 40 à 60 UI/kg de VONVENDI toutes les 8 à 24 heures selon les gammes posologiques indiquées au tableau 1, ou aussi longtemps que le requiert l'état clinique du patient. En cas d'épisode hémorragique majeur, maintenir un taux minimal de FVW:RCo > 50 % aussi longtemps qu'il sera jugé nécessaire compte tenu de l'état clinique du patient.

#### Traitement en cas d'intervention chirurgicale

Évaluer le taux de FVIII:C initial avant toute intervention chirurgicale. Le taux de FVIII:C minimal cible recommandé avant le début de l'intervention est de 30 UI/dL si l'intervention est mineure et de 60 UI/dL si elle est majeure.

Il est possible d'administrer une dose de 40 à 60 UI/kg de VONVENDI de 12 à 24 heures avant le début de l'intervention afin que le taux de FVIII:C endogène atteigne la valeur minimale cible recommandée (soit 30 UI/dL en cas d'intervention mineure et 60 UI/dL en cas d'intervention majeure).

Il convient d'évaluer le taux de FVIII:C au cours des 3 heures qui précèdent le début de l'intervention chirurgicale. S'il est égal au taux cible minimal recommandé, administrer seulement une dose de VONVENDI au patient durant l'heure qui précède le début de l'intervention afin de maintenir des taux adéquats de FVW:RCo et de FVIII:C (tableau 2). En revanche, si le taux de FVIII:C est inférieur au taux cible minimal recommandé, il faut administrer VONVENDI et un FVIIIr au patient afin d'accroître le taux de FVIII:C au taux cible.

Se reporter au tableau 2 pour connaître les taux plasmatiques maximaux cibles de FVW:RCo et de FVIII:C recommandés pour la prévention des saignements excessifs pendant et après une intervention chirurgicale. Si possible, déterminer le taux de récupération (TR) de FVWr avant de procéder à une intervention chirurgicale non urgente. Si le TR n'est pas connu, supposer qu'il est de 2,0 UI/dL par UI/kg dans le cas du FVWr.

**Tableau 2 – Taux plasmatiques maximaux cibles de FVW:RCo et de FVIII:C recommandés pour la prévention des saignements excessifs pendant et après une intervention chirurgicale**

Type d'intervention chirurgicale	Taux plasmatique maximal cible de FVW:RCo	Taux plasmatique maximal cible de FVIII:C <sup>a</sup>	Calcul de la dose de FVW à administrer durant l'heure qui précède le début de l'intervention chirurgicale (UI de FVW:RCo nécessaires)
Mineure	de 50 à 60 UI/dL	de 40 à 50 UI/dL	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{PC (kg)}/\text{TR}^c$
Majeure	100 UI/dL	de 80 à 100 UI/dL	

a Il peut être nécessaire d'administrer des doses additionnelles de FVIIIr pour atteindre le taux plasmatique maximal cible de FVIII:C recommandé. Le calcul des doses doit être déterminé selon le TR et la monographie du produit correspondant.

b  $\Delta$  : différence entre le taux plasmatique maximal cible de FVW:RCo et le taux plasmatique initial de FVW:RCo

c  $\text{TR} = [\text{taux plasmatique de FVW:RCo 30 minutes après la perfusion (UI/dL)} - \text{taux plasmatique initial de FVW:RCo (UI/dL)}]/\text{dose (UI/kg)}$

Il faut surveiller les taux plasmatiques de FVW:RCo et de FVIII:C après le début de l'intervention chirurgicale, et le schéma posologique du traitement de substitution durant les périodes peropératoire et postopératoire devra être adapté en fonction des paramètres pharmacocinétiques, de l'intensité et de la durée de la mise à l'épreuve de la fonction hémostatique, et des normes de soins de l'établissement.

En général, VONVENDI doit être administré à une fréquence allant de toutes les 12 heures à toutes les 48 heures. Se reporter au tableau 3 pour connaître les taux plasmatiques minimaux cibles de FVW:RCo et de FVIII:C ainsi que la durée minimale recommandés pour les doses d'entretien subséquentes administrées pendant et après une intervention chirurgicale.

**Tableau 3 – Taux plasmatique minimal cible de FVW:RCo et de FVIII:C et durée minimale du traitement recommandés pour les doses d'entretien subséquentes**

Type d'intervention chirurgicale	Taux plasmatique minimal cible de FVW:RCo		Taux plasmatique minimal cible de FVIII:C		Durée minimale du traitement	Fréquence d'administration
	Jusqu'à 72 h après l'intervention	Plus de 72 h après l'intervention	Jusqu'à 72 h après l'intervention	Plus de 72 h après l'intervention		
<b>Mineure</b>	≥ 30 UI/dL	-	> 30 UI/dL	-	48 heures	Toutes les 12 à 24 heures / tous les 2 jours
<b>Majeure</b>	> 50 UI/dL	> 30 UI/dL	> 50 UI/dL	> 30 UI/dL	72 heures	Toutes les 12 à 24 heures / tous les 2 jours

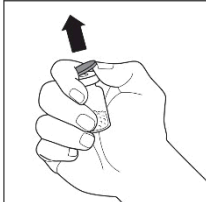



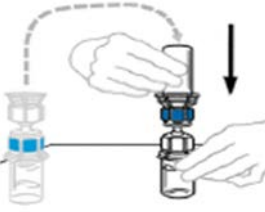
### 4.3 Reconstitution

Ne pas agiter la solution contenant le produit reconstitué. Même si les étapes de la reconstitution sont suivies à la lettre, il n'est pas rare que quelques flocons ou particules demeurent dans la fiole du produit après la reconstitution (étape 6). Le filtre inclus dans le dispositif Mix2Vial permet d'enlever complètement ces particules. La filtration n'a pas d'incidence sur le calcul des doses.



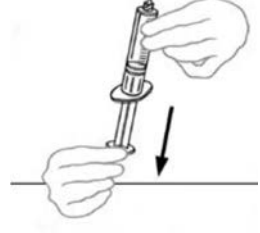


Utiliser le produit reconstitué dans les 3 heures qui suivent la reconstitution afin d'éliminer tout risque de contamination microbienne. Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

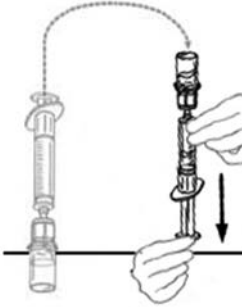


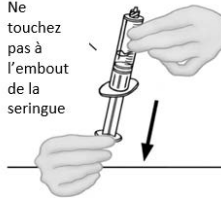
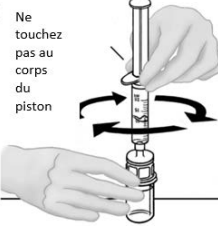
Remarque : Ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans une même seringue.

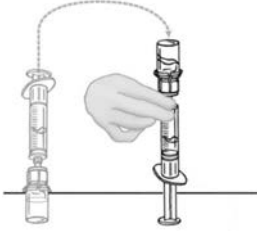

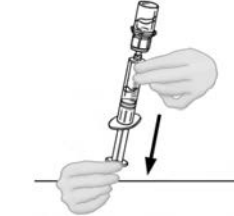
### Étapes de la reconstitution

Étapes	Illustration fournie à titre d'exemple
<p>1. Retirez les capuchons des fioles de poudre VONVENDI et de diluant de manière à exposer le centre des bouchons en caoutchouc.</p> <p><b>Remarque :</b> VONVENDI et l'eau stérile doivent être à la température ambiante avant de commencer.</p>	
<p>2. Désinfectez chaque bouchon en le frottant pendant plusieurs secondes à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution stérile appropriée), puis laissez-le sécher avant l'utilisation. Utilisez un tampon différent pour chaque bouchon. Placez les fioles sur une surface plane.</p>	
<p>3. Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant complètement la pellicule sans toucher au contenu de l'emballage. Ne sortez pas le dispositif Mix2Vial de son emballage.</p>	
<p>4. Retournez l'emballage contenant le dispositif Mix2Vial (le dispositif sera à l'envers) et placez-le sur la partie supérieure de la fiole de diluant. Introduisez fermement le perforateur en plastique bleu du dispositif au centre du bouchon de la fiole de diluant en exerçant une pression verticale vers le bas. Saisissez l'emballage par le rebord et tirez pour l'enlever. Prenez garde de toucher au perforateur en plastique transparent exposé. La fiole de diluant est maintenant réunie au dispositif Mix2Vial et peut être raccordée à la fiole de VONVENDI.</p>	
<p>5. Pour assembler la fiole de diluant et la fiole de VONVENDI, retournez la fiole de diluant et placez-la sur le dessus de la fiole contenant le concentré VONVENDI. Introduisez complètement le perforateur en plastique transparent dans le bouchon de la fiole de VONVENDI en exerçant une forte pression verticale vers le bas. Cela devrait être fait immédiatement pour empêcher la contamination de la solution par des germes. Le diluant s'écoulera dans la fiole de VONVENDI sous l'effet du vide. Vérifiez que tout le diluant s'est écoulé dans la fiole de VONVENDI. N'utilisez pas la solution si le vide s'est dissipé.</p>	



<p>6. Faites tourner délicatement les deux fioles sans arrêt, ou bien laissez le produit reconstitué reposer pendant 5 minutes puis faites-le tourner délicatement, jusqu'à dissolution complète de la poudre. N'agitez pas les fioles, car cela altérera le produit. Ne réfrigérez pas la solution reconstituée.</p> <p><b>Remarque :</b> Il n'est pas rare que des flocons ou des particules demeurent dans la fiole de solution reconstituée. Le filtre compris dans le dispositif Mix2Vial enlèvera les flocons et particules en excès; la solution dans la seringue après cette opération doit être limpide et incolore.</p>	
<p>7. Pour séparer les deux embouts du dispositif Mix2Vial, tenez l'embout en plastique transparent fixé à la fiole de VONVENDI d'une main et l'embout en plastique bleu fixé à la fiole de diluant de l'autre. Faites tourner l'embout en plastique bleu dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et tirez délicatement. Ne touchez pas à l'extrémité du raccord en plastique fixé à la fiole de VONVENDI qui contient le produit dissout. Placez la fiole de VONVENDI sur une surface de travail plane. Mettez la fiole de diluant vide au rebut.</p>	
<p>8. Tirez sur le piston pour aspirer dans la seringue vide (seringue en plastique stérile et jetable) une quantité d'air égale à la quantité de solution reconstituée VONVENDI que vous aspirerez de la fiole.</p>	
<p>9. Laissez la fiole de VONVENDI (qui contient le produit dissout) sur la surface de travail plane. Fixez la seringue au raccord en plastique transparent en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.</p>	
<p>10. Tenez la fiole d'une main, et de l'autre, poussez-y tout l'air contenu dans la seringue. Vous n'arriverez pas à aspirer la quantité de produit nécessaire si vous n'évacuez pas dans la fiole tout l'air contenu dans la seringue.</p>	

<p>11. Renversez l'assemblage formé par la seringue et la fiole de VONVENDI de façon à ce que cette dernière se retrouve au-dessus de la seringue. Veillez à ce que le piston de la seringue demeure bien enfoncé. Aspirez la solution VONVENDI dans la seringue en tirant lentement sur le piston (&lt; 1 mL/seconde).</p> <p>Évitez de faire passer la solution plusieurs fois de la fiole à la seringue et vice-versa, car vous pourriez compromettre l'intégrité du produit. Inspectez visuellement la seringue afin de vérifier qu'elle ne contient aucune particule; la solution devrait être limpide et incolore. Si des flocons ou des particules sont visibles dans la seringue, ne l'utilisez pas et avisez le fabricant.</p>	
<p>12. Lorsque vous êtes prêt à commencer la perfusion, dévissez la seringue en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.</p> <p><b>Remarque :</b> S'il vous faut plus d'une fiole de VONVENDI pour reconstituer la dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ne dévissez pas la seringue de la fiole tant que vous n'aurez pas préparé l'autre fiole, afin de réduire le risque de contamination;</li> <li>• préparez les autres fioles de VONVENDI nécessaires les unes après les autres en suivant les étapes de reconstitution (1 à 7) ci-dessus et en utilisant chaque fois un dispositif Mix2Vial différent.</li> </ul>	
<p>13. Vous pouvez combiner le contenu d'au plus deux fioles de VONVENDI dans une même seringue. Si vous avez une deuxième fiole de VONVENDI reconstitué :</p> <p>a. Dévissez avec précaution la seringue contenant la solution reconstituée de la première fiole de VONVENDI en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne touchez pas le raccord dévissé.</p>	
<p>b. Tirez sur le piston afin d'aspirer dans la seringue contenant la solution reconstituée de la première fiole de VONVENDI une quantité d'air égale à la quantité de solution reconstituée VONVENDI que vous aspirerez de la deuxième fiole. Ne touchez pas le raccord dévissé.</p>	<p>⚠ Ne touchez pas à l'embout de la seringue</p> 
<p>c. Laissez la deuxième fiole de VONVENDI sur une surface plane et vissez la seringue au raccord de plastique en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.</p>	<p>⚠ Ne touchez pas au corps du piston</p> 

<p>d. Renversez l'assemblage formé par la seringue et la deuxième fiole de VONVENDI de façon à ce que cette dernière se retrouve au-dessus de la seringue.</p>	
<p>e. Tenez la fiole d'une main, et de l'autre, poussez lentement l'air dans la fiole en poussant le piston. Ne poussez pas de liquide contenu dans la seringue à l'intérieur de la fiole.</p>	
<p>f. Aspirez la solution reconstituée de la deuxième fiole de VONVENDI dans la seringue en tirant doucement le piston. Ne poussez pas de liquide contenu dans la seringue à l'intérieur de la fiole.</p> <p>Afin de réduire le risque de contamination, ne dévissez pas la seringue de la fiole tant que vous n'êtes pas prêt à commencer la perfusion.</p>	
<p><b>Remarque :</b> Si la dose à administrer nécessite plus de deux fioles de solution reconstituée VONVENDI, utiliser une NOUVELLE seringue de plastique. Vous pouvez combiner le contenu d'au plus deux fioles de VONVENDI dans une même seringue.</p>	

#### 4.4 Administration

Les étapes de la reconstitution (voir la section [Reconstitution](#)) doivent être suivies à la lettre avant l'administration du produit. Il faut inspecter visuellement le produit reconstitué avant l'administration. Après son aspiration de la fiole, la solution reconstituée contenue dans la seringue doit être limpide et incolore, et ne doit contenir aucune particule.

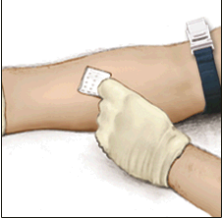
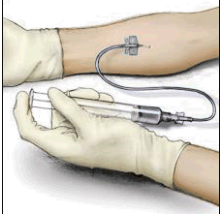
Ne pas administrer la solution si elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si la seringue contient des particules.

Administrer le produit par voie intraveineuse (i.v.) en suivant les étapes de l'administration. La vitesse de perfusion, qui ne doit pas excéder 4 mL/min, doit être assez lente pour garantir le confort du patient.

Après chaque administration de VONVENDI, il est vivement recommandé de consigner le nom du patient et le numéro de lot afin de conserver un lien entre le patient et le lot de produit administré.

Si vous devez administrer une perfusion de FVIIIr, reconstituez-le comme indiqué dans la monographie du produit correspondant. Le FVIIIr doit être administré dans les 10 minutes qui suivent la fin de la perfusion de la dose complète de VONVENDI.

## Étapes de l'administration :

Étapes	Illustration fournie à titre d'exemple
<p>1. Fixez l'aiguille à perfusion sur une seringue contenant la solution VONVENDI. Par souci de commodité, privilégiez un dispositif de perfusion à ailettes (papillon). Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez toute bulle d'air en tapotant doucement la seringue du doigt et en poussant doucement et soigneusement l'air hors de la seringue et de l'aiguille.</p>	
<p>2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en nettoyant bien la peau à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution stérile).</p> <p>Il faut inspecter visuellement le produit reconstitué avant l'administration. Après son aspiration de la fiole, la solution reconstituée contenue dans la seringue doit être limpide et incolore, et ne doit contenir aucune particule. Ne pas administrer la solution si elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si la seringue contient des particules.</p>	
<p>3. Introduisez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot. <b>Perfusez lentement VONVENDI.</b> La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par minute. Retirez la seringue vide. Si la dose totale à administrer nécessite l'utilisation de plus d'une seringue, fixez une à une les autres seringues à l'aiguille pour perfuser le reste de la dose.</p> <p><b>Remarque :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ne retirez pas l'aiguille à ailettes de la veine tant que le contenu de toutes les seringues n'aura pas été perfusé et ne touchez pas au raccord Luer qui la relie aux seringues.</li><li>• Si un facteur VIII recombinant (FVIIIr) est prescrit, l'administrer dans les 10 minutes qui suivent la fin de la perfusion de la dose complète de VONVENDI.</li></ul>	
<p>4. Retirez l'aiguille de la veine et utilisez un tampon de gaze stérile pour appuyer sur le point d'injection pendant plusieurs minutes.</p>	
<p>5. Ne remplacez pas le capuchon sur l'aiguille. Pour vous débarrasser de l'aiguille, des seringues et des fioles de VONVENDI et de diluant vides comme il se doit, placez-les dans un contenant rigide mural pour les objets pointus et tranchants. Ne jetez pas ces fournitures aux ordures ménagères. Tout produit pharmaceutique inutilisé ou déchet devra être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>	

### 4.5 Dose oubliée

En général, en cas d'oubli d'une dose, il n'est pas nécessaire de doubler la dose suivante pour compenser. Il faut informer les patients de s'administrer la dose habituelle de VONVENDI dès qu'ils se rendent compte de l'oubli et d'effectuer les perfusions subséquentes à intervalles réguliers, conformément aux directives posologiques.

## 5 SURDOSAGE

Les effets de doses de VONVENDI supérieures aux doses recommandées n'ont pas été établis (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Thrombogénicité pour connaître les risques de manifestations thrombotiques).

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	<p>Poudre lyophilisée pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 650 UI de FVW:RCo/ fiole</li><li>• 1300 UI de FVW:RCo/ fiole</li></ul> <p>Pour la reconstitution :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Les fioles de 650 UI sont offertes avec 5 mL d'eau stérile pour injection.</li><li>• Les fioles de 1300 UI sont offertes avec 10 mL d'eau stérile pour injection.</li></ul>	<p>Glycine Mannitol Polysorbate 80 (Tween 80) Dihydrate de tréhalose Dihydrate de citrate trisodique</p> <p>Le produit ne contient aucun agent de conservation.</p>

L'emballage de VONVENDI comprend une fiole unidose de poudre lyophilisée, une fiole d'eau stérile pour injection, un dispositif de reconstitution (Mix2Vial) et la notice d'emballage.

L'étiquette de chaque fiole de VONVENDI fait état du taux d'activité réel du FVWr en unités internationales (UI), mesuré par dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du FVW (FVW:RCo). Le taux d'activité de VONVENDI est d'environ 110 UI de FVW:RCo/mg.

VONVENDI est reconstitué par l'ajout d'eau stérile pour injection et s'administre par voie intraveineuse (i.v.). Le contenu des fioles de 650 UI est reconstitué par l'ajout de 5 mL d'eau stérile pour injection, et celui des fioles de 1300 UI, par l'ajout de 10 mL d'eau stérile pour injection. La solution reconstituée VONVENDI contient environ 130 UI de FVWr:RCo/mL.

Les composantes utilisées dans l'emballage de VONVENDI ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

### Description

VONVENDI est un facteur de von Willebrand recombinant (FVWr) purifié exprimé par des cellules ovariennes de hamster chinois. Aucune des étapes des processus de fabrication et de préparation de VONVENDI ne nécessite l'ajout de protéines plasmatiques exogènes dérivées de sources humaines ou animales. Les seules protéines présentes (en infime quantité) dans le contenant du produit final, mis à part le FVWr, sont les suivantes : immunoglobulines de souris

(IgG recombinantes, issues de la chromatographie d'immunoaffinité), protéines des cellules hôtes (cellules ovariennes de hamster chinois), furine recombinante (utilisée lors du traitement du FVWr) et facteur VIII recombinant (FVIIIr).

Le FVW est une glycoprotéine multimérique de grande taille qui est normalement présente dans le plasma. Il est stocké sous la forme de multimères de très haut poids moléculaire (dits « ultralarges ») dans les granules a des plaquettes et dans des organites intracellulaires appelés « corps de Weibel-Palade » avant d'être sécrété dans le sang. Une fois qu'il a été libéré dans la circulation sanguine et qu'il est entré en contact avec ADAMTS13 (une enzyme protéolytique présente dans le sang), il est clivé en particules de plus petite taille (que l'électrophorèse sur gel permet de détecter par la présence d'une série de bandes satellites), représentant les divers multimères de FVW circulants. VONVENDI est un FVWr qui contient des multimères ultralarges ainsi que tous les multimères présents dans le plasma, puisqu'il n'est pas protéolysé par ADAMTS13 durant le processus de fabrication.

VONVENDI est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, stérile, apyrogène, destinée à l'injection par voie intraveineuse et présentée dans une fiole à usage unique. La solution injectable VONVENDI est reconstituée par l'ajout d'eau stérile pour injection.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Appareil cardiovasculaire**

#### Thrombogénicité

Il existe un risque de manifestations thrombotiques, particulièrement chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de thrombose, tels que des antécédents de manifestations thrombotiques, d'accident ischémique, de coronaropathie, de faible taux d'ADAMTS13 (pouvant survenir chez les patients atteints de certaines maladies inflammatoires, d'insuffisance hépatique ou d'hépatite alcoolique), ainsi que chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, surtout une chirurgie orthopédique ou cardiaque. Il faut surveiller les patients qui sont à risque de thrombose en vue de déceler chez eux tout signe avant-coureur de thrombose et instaurer des mesures de prévention de la thromboembolie conformément aux recommandations et normes de soins actuelles.

Au cours des essais cliniques, 1 patient atteint de la MVW et traité par VONVENDI sur 80 a présenté une thrombose veineuse profonde proximale durant la période périopératoire après avoir subi une arthroplastie totale de la hanche.

Il faut surveiller le taux plasmatique de FVIII:C chez les patients qui doivent recevoir fréquemment des doses de VONVENDI en association avec un FVIIIr, afin d'éviter une élévation excessive prolongée du taux plasmatique de FVIII:C qui pourrait accroître le risque de complications thrombotiques. Il est déconseillé d'administrer VONVENDI en association avec un produit à base de FVIII dérivé du plasma qui contient un FVW.

### **Système immunitaire**

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (y compris des réactions graves comme l'anaphylaxie) sont survenues avec le FVWr et le FVIIIr. Les symptômes d'hypersensibilité peuvent comprendre,

mais sans s'y limiter, l'œdème de Quincke, une éruption cutanée, de l'urticaire, un prurit, des paresthésies, un serrement à la gorge, un serrement ou une douleur à la poitrine, de la difficulté à respirer, de l'hypotension, des étourdissements, des nausées ou un évanouissement.

Par conséquent, il faut informer les patients et/ou leurs aidants des signes avant-coureurs des réactions d'hypersensibilité et leur conseiller de cesser immédiatement d'utiliser le produit et de communiquer avec leur médecin en cas d'apparition de tels symptômes.

Lors de l'administration, il faut avoir à sa disposition le traitement médical et les fournitures médicales appropriés pour traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique. Étant donné que des anticorps inhibiteurs peuvent se former en même temps que survient une réaction anaphylactique, il faut évaluer les patients qui présentent une réaction anaphylactique en vue de déceler la présence d'inhibiteurs.

VONVENDI contient une infime quantité d'IgG de souris et de protéines de hamster, et il existe une faible possibilité que les patients traités par ce produit manifestent une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Il faut effectuer les examens de laboratoire appropriés à des intervalles convenables afin de s'assurer que les taux d'activité plasmatique adéquats des facteurs FVW:RCo et FVIIIr:C sont atteints et maintenus.

Il faut surveiller les patients en vue de déceler la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le FVW ou le FVIII si le taux d'activité plasmatique du FVW (FVW:RCo) n'atteint pas la valeur prévue ou que l'administration d'une dose appropriée de FVWr ou de FVWr/FVIIIr ne permet pas de maîtriser le saignement.

Chez les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale, celle-ci ne doit être entreprise qu'une fois le temps de céphaline activée (TCA) revenu à la normale.

### **Sensibilité et résistance**

#### Anticorps neutralisants (inhibiteurs)

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le FVW et/ou le facteur VIII peuvent se former, en particulier chez les patients atteints de la MVW de type 3. Si le taux d'activité plasmatique du FVW (FVW:RCo) n'atteint pas la valeur prévue, il convient d'effectuer un dosage approprié permettant de déceler la présence d'anticorps anti-FVW et d'anticorps neutralisants anti-FVIII. Étant donné que le traitement par le FVW n'est pas toujours efficace chez les patients qui ont un fort taux d'anticorps anti-FVW, il faut envisager d'autres options thérapeutiques le cas échéant pour obtenir l'hémostase.

On pourrait avoir recours à des doses plus élevées pour traiter les patients atteints de la MVW qui présentent un titre élevé d'anticorps liants non neutralisants dirigés contre le FVW (à cause de traitements antérieurs tels que l'administration d'un FVW dérivé du plasma ou une transfusion sanguine), afin de compenser l'effet des anticorps liants. Ces patients pourraient être pris en charge sur le plan clinique par l'administration de doses plus élevées de VONVENDI en fonction des données pharmacocinétiques de chaque patient.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité de VONVENDI chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire VONVENDI en cas de nécessité absolue.

Au cours des essais cliniques, le degré d'exposition à VONVENDI pendant la grossesse a été très limité.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

L'innocuité de VONVENDI chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire VONVENDI en cas de nécessité absolue.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (âge < 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VONVENDI chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (âge ≥ 65 ans) :** Les données disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander l'utilisation de VONVENDI chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 2 %) au cours des essais cliniques étaient les céphalées, les nausées, les vomissements, les étourdissements, les vertiges et le prurit généralisé.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables énumérés dans le tableau 5 ont été signalés chez 80 patients atteints de la maladie de von Willebrand (formes sévères de la MVW de types 1 ou 2, ou MVW de type 3) lors d'une étude de phase I à dose croissante (étude 070701), d'une étude de phase III sur le traitement des épisodes hémorragiques (étude 071001) et d'une étude de phase III sur l'utilisation en contexte chirurgical (étude 071101). Deux patients ont reçu le FVWr lors des études 070701 et 071001, et un patient a reçu le FVWr lors des études 071001 et 071101.



Une coïncidence dans le temps avec une perfusion (c.-à-d. pendant la perfusion ou au cours des 24 heures qui ont suivi) a été observée pour 28 % (53/187) du nombre total des manifestations indésirables (MI). Les 3 MI graves signalées chez les 2 patients dans la population soumise à l'évaluation de l'innocuité (80 patients) étaient d'intensité modérée, et toutes les MI non graves étaient d'intensité légère ou modérée.

Dans l'étude (071101) en contexte chirurgical, une thrombose veineuse profonde a été diagnostiquée chez un patient asymptomatique présentant un taux plasmatique d'ADAMTS13 de 37 % par rapport à la normale. Le diagnostic a été révélé par imagerie dans le cadre de la norme de soins de l'hôpital pour les patients présentant un risque élevé, 3 jours après une arthroplastie totale de la hanche, alors qu'il recevait VONVENDI.

**Tableau 5 – Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Classification par discipline médicale	Terme préférentiel (TP) <sup>a</sup>	Catégorie de fréquence par patient <sup>b</sup>	Nombre et fréquence (%) par patient <sup>c</sup> (N = 80)	Nombre et fréquence (%) par perfusion <sup>d</sup> (N = 476)
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent	3 (3,8)	4 (0,8)
	Nausées	Fréquent	3 (3,8)	3 (0,6)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Gêne thoracique	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
	Paresthésie au point de perfusion	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
Investigations	Onde T inversée à l'électrocardiogramme	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
	Fréquence cardiaque augmentée	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections du système nerveux	Céphalées <sup>e</sup>	Très fréquent	8 (10)	19 (4,0)
	Étourdissements	Fréquent	3 (3,8)	3 (0,6)
	Vertiges	Fréquent	2 (2,5)	3 (0,6)
	Tremblements	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
	Dysgueusie	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Fréquent	1 (1,3)	2 (0,4)
	Hypertension	Fréquent	1 (1,3)	2 (0,4)
	Bouffées de chaleur	Fréquent	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	Fréquent	2 (2,5)	2 (0,4)

---

a Version 24.1 du MedDRA

b Catégories de fréquences : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

c Fréquence par patient : quotient du nombre total de patients ayant subi la manifestation indésirable par le nombre total de patients de l'étude (N), multiplié par 100.

d Fréquence par perfusion : quotient du nombre total de manifestations indésirables par le nombre total de perfusions, multiplié par 100.

e Les cas de céphalées signalés ont été considérés comme n'étant pas lié au traitement par l'investigateur.

## Immunogénicité

Lors des essais cliniques, l'évaluation de l'immunogénicité de VONVENDI consistait à surveiller la formation d'anticorps neutralisants dirigés contre le FVW et le FVIII, ainsi que celle d'anticorps liants dirigés contre le FVW, la furine, les protéines de cellules ovariennes de hamster chinois et les IgG de souris. Aucun cas de formation d'anticorps neutralisants dirigés contre le FVW ou le FVIII n'a été observé.

Parmi les patients qui ont reçu VONVENDI durant les études cliniques, un seul ayant reçu le traitement en contexte périopératoire et chez qui aucun effet indésirable ou manque d'efficacité hémostatique n'a été signalé a développé des anticorps liants non neutralisants dirigés contre le FVW après une transfusion de concentré de globules rouges. Aucun cas de formation d'anticorps liants dirigés contre d'éventuelles impuretés telles que la furine recombinante, les protéines de cellules ovariennes de hamster chinois ou les IgG de souris, n'a été relevé après le traitement par VONVENDI.

La détection de la formation d'anticorps dépend en grande partie de la sensibilité et de la spécificité du test. En outre, l'incidence observée de positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, y compris la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, les médicaments pris en concomitance et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi il pourrait être trompeur de comparer l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre VONVENDI relevée dans les études décrites ci-dessus à l'incidence de la formation d'anticorps anti-médicament relevée dans d'autres études sur VONVENDI ou d'autres produits.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

Sans objet

### **8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été notés après la mise sur le marché de VONVENDI. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : réaction liée à la perfusion (peut comprendre des symptômes tels que la tachycardie, les bouffées de chaleur, la dyspnée et une vision trouble)

**Troubles du système immunitaire** : réaction anaphylactique

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée dans le cas de VONVENDI.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies. Chaque fiole de 650 UI et 1300 UI de ce médicament renferme respectivement 5,2 mg et 10,4 mg de sodium. Cette quantité équivaut à 2,2 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS, qui est de 2 g pour un adulte, en supposant un poids corporel de 70 kg et une dose de 80 UI/kg de poids corporel. Les patients qui suivent un régime faible en sodium doivent tenir compte de ces valeurs.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions du médicament avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Les interactions du médicament avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'administration du FVWr permet de corriger les anomalies de l'hémostase présentées par les patients qui ont un déficit en FVW (MVW) à deux niveaux : 1) pour favoriser l'hémostase, en facilitant l'adhésion des plaquettes à la matrice du sous-endothélium vasculaire endommagée (p. ex., collagène) et l'agrégation plaquettaire, et 2) comme protéine de transport du FVIII, ce qui empêche ce dernier d'être rapidement protéolysé.

Les effets du FVWr sur l'adhésion plaquettaire dépendent de la taille des multimères : les multimères de très haut poids moléculaire, dits « ultralarges », sont ceux qui favorisent le plus efficacement les interactions entre le collagène et les récepteurs des plaquettes.

La capacité et l'affinité de liaison du FVWr au facteur VIII dans le plasma sont comparables à celles du FVW endogène, ce qui explique que le FVWr réduit la clairance du facteur VIII. Ainsi, dans la majorité des cas, le taux de FVIII:C devrait en principe dépasser 40 % au cours des 6 heures qui suivent la première perfusion de FVWr et atteindre son maximum en l'espace de 24 heures, selon le taux de FVIII:C initial.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Aucune étude portant précisément sur la pharmacodynamie du FVWr n'a été réalisée.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du FVWr chez les patients atteints de la MVW a été déterminé dans le cadre de trois essais cliniques. Le tableau 6 résume les paramètres PK de VONVENDI après des perfusions de VONVENDI à une dose de FVW:RCo de 50 UI/kg (PK<sub>50</sub>) dans les trois études et à une dose de 80 UI/kg (PK<sub>80</sub>) dans l'étude 071001. Dans l'étude 070701, ADVATE à une dose de FVIIIr:C de 38,5 UI/kg a été perfusé en même temps que le FVWr.

Les paramètres PK à la dose de 50 UI/kg étaient comparables dans les trois études, si l'on tient compte des variations interindividuelles dans les populations de patients. Dans les 60 minutes après la perfusion, la concentration moyenne de FVW:RCo a atteint la concentration maximale ( $T_{max}$  : de 0,6 à 0,8 h environ dans les trois études) à un taux de récupération moyen du FVW:RCo de 1,7-2,0 (UI/dL)/(UI/kg) et elle a décliné graduellement après la perfusion. Le FVWr se lie au FVIII endogène et se distribue principalement dans l'espace intravasculaire selon un  $V_{eq}$  d'environ 0,7 à 0,8 dL/kg. La demi-vie d'élimination moyenne ( $t_{1/2}$ ) du FVW:RCo se situait dans l'intervalle de 17,8 à 22,6 h. Les profils PK du FVWr étaient comparables (avec ou sans FVIIIr) pour les doses de 50 UI/kg et de 80 UI/kg de FVW:RCo.

Dans toutes les études, le taux de FVIII:C a également été évalué. Lorsque le FVIIIr était coadministré en plus des perfusions PK de FVWr, on observait comme prévu une augmentation substantielle du taux de FVIII immédiatement après la perfusion. Après une perfusion de FVWr administré seul, la concentration médiane (UI/dL) de FVIII:C (endogène) passait de 2 (concentration initiale) à 27,0 (à 3 heures), à 44,0 (à 6 heures) et à 67,0 (à 12 heures), pour atteindre un maximum de 86,0 à 24 heures.

**Tableau 6 – Évaluation des paramètres pharmacocinétiques de l'activité du FVW:RCo (études 070701, 071001 et 071101)**

Paramètre	PK <sub>50</sub> – phase I (étude 070701)  Moyenne (IC à 95 %) Écart-type	PK <sub>50</sub> – phase III (étude 071001)  Moyenne (IC à 95 %) Écart-type	PK <sub>80</sub> – phase III (étude 071001)  Moyenne (IC à 95 %) Écart-type	PK <sub>50</sub> – Contexte chirurgical (étude 071101)  Moyenne (IC à 95 %) Écart-type
C <sub>max</sub> (U/dL)	76,5 (67,1-85,8) 21,09	93,6 (81,5-105,8) 21,04	155,7 (138,2-173,2) 31,62	96,3 (81,5-111,1) 22,00
T <sub>max</sub> (h)	0,8 (0,6-1,0) 0,50	0,7 (0,5-0,9) 0,28	0,6 (0,4-0,7) 0,23	0,7 (0,6-0,7) 0,09
t <sub>1/2</sub> (h)	19,3 (14,3-24,3) 10,99	22,6 (19,5-25,7) 5,34	19,1 (16,7-21,5) 4,32	17,8 (12,9-22,8) 7,34
ASC <sub>0-∞</sub> (h·U/dL)	1541,4 (1295,7-1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6-2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2-3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0-2409,7) 856,45
Cl (dL/kg/h)	0,04 (0,03-0,05) 0,028	0,02 (0,02-0,03) 0,005	0,03 (0,02-0,03) 0,009	0,03 (0,02-0,04) 0,011
V <sub>eq</sub> (dL/kg)	0,8 (0,7-0,9) 0,25	0,8 (0,7-0,9) 0,15	0,7 (0,6-0,9) 0,22	0,7 (0,5-0,8) 0,20
TR ([UI/dL]/[UI/kg])	1,7 (1,4-2,0) 0,62	1,9 (1,6-2,1) 0,41	2,0 (1,7-2,2) 0,39	2,0 (1,7-2,3) 0,45

ASC<sub>0-∞</sub> : aire sous la courbe (temps zéro à l'infini); Cl : clairance; C<sub>max</sub> : concentration maximale; t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination; T<sub>max</sub> : temps pour atteindre la C<sub>max</sub>; TR : taux de récupération; V<sub>eq</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre

### Populations particulières et états pathologiques

Aucune analyse des effets liés à des facteurs intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sur les résultats pharmacocinétiques n'a été effectuée.

### 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température inférieure à 30 °C. Ne pas congeler. Ne pas employer après la date de péremption.

Utiliser le produit reconstitué dans les 3 heures qui suivent la reconstitution afin d'éliminer tout risque de contamination microbienne.

### 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : facteur de von Willebrand (recombinant)

Nom chimique : vonicog alfa (DCI)

Masse moléculaire : Le monomère du facteur de von Willebrand recombinant (FVWr) a un poids moléculaire d'environ 260 kDa.

Propriétés physicochimiques : Le produit final contient des multimères du FVWr dont le poids varie de léger (environ 500 kDa) à ultralarge (jusqu'à 20 000 kDa) et qui peuvent être composés de plus de 80 monomères.

#### **Caractéristiques du produit**

Le FVW recombinant est recueilli lors de l'étape de chromatographie d'immunoaffinité sur colonne du processus de purification effectué au cours de la fabrication d'ADVATE (FVIII recombinant).

Les étapes du processus de purification du FVW recombinant comprennent l'inactivation virale.

### **14 ESSAIS CLINIQUES**

#### **14.1 Essais cliniques par indication**

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique (PK) de VONVENDI ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques, menés en mode ouvert chez en tout 80 patients atteints d'une forme sévère de la MVW. Dans ces essais, les patients ont reçu du FVWr en association avec du FVIIIr (ADVATE) selon un rapport de 1,3 ( $\pm$  0,2):1 (FVW:RCo/kg sur FVIII:C/kg) établi sur la base des taux de récupération prévus de 1,5 et de 2,0 UI/dL par UI/kg, respectivement.

La plupart des patients étaient de race blanche (89 %), et tous les autres (11 %) étaient asiatiques. Les principaux critères d'exclusion étaient des antécédents d'hypersensibilité, la présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le FVW ou le FVIII et des manifestations thromboemboliques.

Cinquante-et-un patients ont été individuellement exposés au FVWr au cours de deux essais cliniques de phase III, les études 071001 (tableau 7) et 071101 (tableau 10).

#### **Traitement des épisodes hémorragiques**

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques de l'étude 071001, un essai clinique de phase III, sur la MVW**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de patients (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
071001	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire partielle visant à évaluer la PK, l'innocuité et l'efficacité du complexe FVWr:FVIIIr et du FVWr dans le traitement des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'une MVW de type 3 ou d'une forme sévère de la MVW de type 1 ou 2	Injection intraveineuse  Dans les groupes 1, 2 et 3, les patients ont fait l'objet d'une évaluation des paramètres PK après avoir reçu une perfusion de 50 ± 5 UI/kg de FVWr:RCo (groupes 1 et 2) ou de 80 ± 5 UI/kg de FVWr:RCo (groupe 3) à une vitesse de perfusion maximale de 4 mL/min.	37	36,9 (18-64 ans)	17 hommes et 20 femmes

a Un patient a été exposé au FVWr au cours de l'étude 071001 et de l'étude 071101.

### **Étude 071001**

Dans l'étude 071001, la majorité des patients (29/37 [78,4 %]) présentaient le type 3 de la MVW; 5 (13,5 %), le type 2A, 1 (2,7 %), le type 2N et 2 (5,4 %), le type 1.

L'étude 071001 comportait deux parties : La partie A prévoyait l'évaluation des paramètres PK seulement (groupe 2 : PK<sub>50</sub> seulement [sans traitement des épisodes hémorragiques]), ou une évaluation des paramètres PK (PK<sub>50</sub> pour le groupe 1 et PK<sub>80</sub> pour le groupe 3) suivie d'une ou de plusieurs périodes de 6 mois de traitement sur demande des épisodes hémorragiques, ou un traitement sur demande des épisodes hémorragiques seulement (groupe 4). Il était prévu que les patients ayant reçu le médicament à l'étude aux fins d'évaluation des paramètres PK et/ou de traitement des épisodes hémorragiques lors de la partie A soient admis à la partie B pour poursuivre le traitement sur demande des épisodes hémorragiques pendant 6 autres mois, ce qui correspondait à une participation d'une durée totale de 12 mois.

Chez tous les patients, le traitement des épisodes hémorragiques consistait d'abord en l'administration d'une perfusion de FVWr avec un FVIIIr (ADVATE) selon un rapport de 1,3:1 (c.-à-d. 30 % plus de VONVENDI que d'ADVATE [FVIIIr]), suivie de l'administration du FVWr avec ou sans FVIIIr, selon le taux de FVIII:C. L'objectif de l'administration d'une dose initiale de VONVENDI avec le FVIIIr était d'atteindre des taux plasmatiques de FVWr:RCo supérieurs à 60 UI/dL (60 %) et de FVIII:C supérieurs à 40 UI/dL (40 %). Dans les cas où le taux de FVIII:C était inconnu, ce sont les données PK du patient qui ont permis de déterminer la dose de FVIIIr, et l'administration du FVIIIr était laissée à la discrétion de l'investigateur.

Pour ce qui est du traitement des épisodes hémorragiques mineurs, tous les patients ont reçu de 40 à 50 UI/kg de FVWr:RCo (1 ou 2 doses).

En cas de saignement majeur, les patients atteints d'une MVW de type 1 ont reçu un traitement qui consistait en une dose initiale de 50 à 75 UI/kg, puis de 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, ou selon les besoins, pendant 3 jours, afin que le taux minimal de FVWr:RCo demeure > 50 %, et enfin de 40 à 60 UI/kg par jour, la durée maximale du traitement étant de 7 jours. Les patients atteints d'une MVW de type 2 ou 3 ont pour leur part reçu une dose initiale de 60 à 80 UI/kg de FVWr:RCo, puis de 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, ou selon les besoins, pendant 3 jours, afin que le taux minimal de FVWr:RCo demeure > 50 %, et enfin de 40 à 60 UI/kg par jour, la durée maximale du traitement étant de 7 jours.

Le paramètre d'efficacité principal était le nombre de patients chez lesquels le traitement destiné à la maîtrise des épisodes hémorragiques a été une réussite. La réussite du traitement était définie par un score moyen d'efficacité du traitement inférieur à 2,5 (c.-à-d. efficacité classée comme « excellente » ou « bonne ») pour tous les épisodes hémorragiques subis par un patient ayant reçu VONVENDI (avec ou sans ADVATE) durant l'étude. L'évaluation de l'efficacité du traitement a été effectuée au moyen d'une échelle en 4 points (1 – excellente; 2 – bonne; 3 – moyenne; 4 – nulle) permettant de comparer le nombre réel de perfusions administrées au nombre estimatif de perfusions nécessaires pour traiter l'épisode hémorragique.

Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le nombre d'épisodes hémorragiques pour lesquels l'efficacité du traitement a été jugée « excellente » ou « bonne », et le nombre de perfusions et d'unités de VONVENDI administrées avec ou sans ADVATE par épisode hémorragique.

Les évaluations du paramètre d'efficacité principal, à savoir la réussite du traitement des épisodes hémorragiques (efficacité excellente ou bonne), ont été effectuées de manière prospective, et les saignements GI en ont été exclus. En tout, 18 patients ont été pris en compte dans l'évaluation du paramètre principal, puisque 2 patients qui n'avaient eu que des saignements GI (et aucun autre type de saignement nécessitant l'administration de VONVENDI) ont été exclus de cette évaluation, de même que 2 patients pour lesquels le nombre de perfusions nécessaires pour maîtriser un épisode hémorragique a été estimé de manière rétrospective. Le taux de réussite du traitement chez les patients pris en compte dans l'évaluation (n = 18) a été de 100 % (IC à 95 % : 81,5-100 %).

Les analyses de sensibilité du taux de réussite du traitement des épisodes hémorragiques, qui tenaient compte des cas de saignements GI et des épisodes hémorragiques, effectuées de manière rétrospective (n = 22; soit 17 patients ayant une MVW de type 3, 4 patients ayant une MVW de type 2A et 1 patient ayant une MVW de type 2N) ont confirmé les résultats de l'analyse principale.

Pour tous les épisodes hémorragiques traités par VONVENDI et ADVATE ou par VONVENDI seulement, l'efficacité du traitement a été jugée « excellente » (96,9 %) ou « bonne » (3,1 %). Le degré de maîtrise des épisodes hémorragiques est demeuré constant, quelle qu'ait été la gravité de ces épisodes.

Pour avoir un aperçu de l'efficacité hémostatique du traitement en fonction de la gravité des saignements et du nombre de perfusions nécessaires pour traiter un épisode hémorragique,



consulter le tableau 8. En tout, 192 épisodes hémorragiques traités par VONVENDI ont été signalés chez 22 patients sur 37.

**Tableau 8 – Nombre de perfusions administrées, selon la gravité des épisodes hémorragiques**

Nombre de perfusions par saignement	Épisodes hémorragiques, selon leur gravité				
	Mineurs n (%) n = 122	Modérés n (%) n = 61	Majeurs/sévères n (%) n = 7	Inconnus n (%) n = 2	Tous les épisodes n (%) n = 192
1	113 (92,6 %)	41 (67,2 %)	1 (14,3 %)	2 (100 %)	157 (81,8 %)
2	8 (6,6 %)	13 (21,3 %)	4 (57,1 %)	0 (0,0)	25 (13,0 %)
3	1 (0,8 %)	6 (9,8 %)	2 (28,6 %)	0 (0,0)	9 (4,7 %)
4	0 (0,0)	1 (1,6 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5 %)
Médiane	1	1	2	1	1
Min.-max.	1-3	1-4	1-3	1-1	1-4

Les doses médianes réelles de VONVENDI et d'ADVATE étaient respectivement de 46,5 UI/kg (IC à 90 % : 43,3-48,2 UI/kg) et de 33,6 UI/kg (IC à 90 % : 32,4-36,8 UI/kg) par épisode hémorragique lorsque ces produits ont été administrés ensemble (n = 166). La dose médiane réelle de VONVENDI administré seul (n = 30) était de 52,8 UI/kg (IC à 90 % : 52,6-55,7 UI/kg) par épisode hémorragique. Une seule perfusion s'est révélée efficace dans 81,8 % des saignements.

En ce qui concerne la gravité des saignements, la dose cumulative médiane de VONVENDI (avec ou sans FVIIIr) administrée pour le traitement des épisodes hémorragiques était de 43,3 UI/kg (min.-max. : 25,2-158,2 UI/kg) dans le cas des épisodes hémorragiques mineurs (n = 122), de 52,7 UI/kg (min.-max. : 23,8-184,9 UI/kg) dans celui des épisodes hémorragiques modérés (n = 61), et de 100,0 UI/kg (min.-max. : 57,5-135,0 UI/kg) dans celui des épisodes hémorragiques majeurs (n = 7).

Le tableau 9 résume les données sur le nombre de perfusions et l'évaluation de l'efficacité du traitement par épisode hémorragique, selon le foyer hémorragique.

**Tableau 9 – Efficacité selon le foyer hémorragique**

Épisodes hémorragiques classés par foyer (n)	Nombre médian de perfusions (min.-max.)	Évaluation de l'efficacité (%)
Articulations (n = 59)	1 (1-3)	Excellente (96,6 %)
		Bonne (3,4 %)
Tube digestif (n = 6)	1 (1-2)	Excellente (83,3 %)
		Bonne (16,7 %)
Muqueuses : voies génitales féminines (n = 45)	1 (1-4)	Excellente (97,8 %)
		Bonne (2,2 %)
Muqueuses : rhinopharynx (n = 42)	1 (1-2)	Excellente (97,6 %)
		Bonne (2,4 %)
Muqueuses : bouche et cavité buccale (n = 26)	1 (1-4)	Excellente (100 %)

**Traitement en cas d'intervention chirurgicale**

**Tableau 10 – Résumé des données démographiques de l'étude 071101, un essai clinique de phase III, sur la MVW**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de patients (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
071101	Étude de phase III, prospective, multicentrique, non comparative et sans répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du FVWr administré avec ou sans FVIIIr pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'une MVW sévère qui doivent subir une intervention chirurgicale majeure, mineure ou buccale non urgente	<p>Injection intraveineuse</p> <p>Les patients ont fait l'objet d'une évaluation des paramètres PK à la suite d'une perfusion de 50 ± 5 UI/kg de FVWr:RCo administrée à une vitesse de perfusion maximale de 4 mL/min.</p> <p>De 12 à 24 heures avant l'intervention chirurgicale, les patients ont reçu une dose de 40 à 60 UI/kg de FVWr:RCo. Durant l'heure qui a précédé l'intervention, ils ont reçu une dose de FVWr avec ou sans FVIIIr (selon leur taux de FVIII:C avant l'intervention).</p>	15 interventions : majeures (n = 10), mineures (n = 4) ou buccales (n = 1)	39,3 (20-70)	7 hommes et 8 femmes

a Un patient a été exposé au FVWr au cours de l'étude 071001 et de l'étude 071101.

**Étude 071101**

Dans l'étude 071101, la majorité des patients (8/15 [53,3 %]) présentaient le type 3 de la MVW; 2 (13,3 %), le type 2A, 1 (6,7 %), le type 2B, 1 (6,7 %), le type 2M et 3 (20,0 %), le type 1.

Dans l'étude 071101, la dose d'attaque préopératoire a été établie sur la base d'une évaluation des paramètres PK chez les patients suivie d'une perfusion de  $50 \pm 5$  UI/kg de FVWr:RCo. Au cours des 12 à 24 heures avant l'intervention chirurgicale, on a administré aux patients une dose d'attaque de 40 à 60 UI/kg de FVWr:RCo pour permettre au taux de FVIII endogène d'atteindre au moins 30 UI/dL (intervention mineure ou intervention buccale) ou 60 UI/dL (intervention majeure) avant de leur administrer la dose d'attaque du FVWr avec ou sans FVIIIr. Au cours des 3 heures ayant précédé l'intervention, leur taux de FVIII:C a été évalué (la valeur cible était de 30 UI/dL en cas d'intervention mineure ou buccale et de 60 UI/dL en cas d'intervention majeure). Si le taux de FVIII cible n'était pas atteint avant l'administration de la dose d'attaque, le FVIIIr devait être administré en plus du FVWr, afin que le taux de FVIII:C atteigne la valeur recommandée.

Durant l'heure qui a précédé l'intervention, les patients ont reçu une dose de VONVENDI avec ou sans ADVATE (selon l'évaluation du taux de FVIII:C effectuée au cours des 3 heures ayant précédé l'intervention chirurgicale). La dose initiale et les doses subséquentes à administrer à chaque patient ont été établies sur la base des taux de FVW:RCo et de FVIII:C ainsi que du TR (lorsque ces paramètres étaient connus). Le taux plasmatique maximal cible du FVW:RCo était de 50 à 60 UI/dL et celui du FVIII:C était de 40 à 50 UI/dL dans le cas d'interventions chirurgicales mineures ou buccales. Dans le cas des interventions majeures, ces valeurs étaient respectivement de 100 UI/dL et de 80 à 100 UI/dL.

Les interventions chirurgicales majeures étaient définies comme toute intervention comportant un risque significatif de perte d'un volume sanguin important (y compris, sans toutefois s'y limiter, toute intervention orthopédique, abdominale, gynécologique, cardiovasculaire majeure ou toute intervention majeure touchant la tête et le cou), les interventions chirurgicales mineures étaient définies comme des interventions peu effractives et des endoscopies et les interventions chirurgicales buccales comprenaient les extractions de moins de trois dents, à l'exception des molaires, sans effraction osseuse. L'intervention chirurgicale débutait une fois le temps de céphaline activée (TCA) revenu à la normale. Les doses pouvaient être modifiées au besoin selon les taux de FVW/FVIII évalués avant la perfusion. On recommandait à l'investigateur de calculer les doses de toutes les perfusions subséquentes de FVWr et de FVIIIr à administrer après l'intervention chirurgicale à partir des taux mesurés le jour (24 heures au plus) avant l'intervention chirurgicale, au cas où les résultats des taux mesurés avant la perfusion ne seraient pas encore connus avant le moment d'administrer une ou des perfusions subséquentes.

Le paramètre d'évaluation principal était l'efficacité hémostatique globale du traitement évaluée 24 heures après l'administration de la dernière perfusion périopératoire de VONVENDI ou à la fin de la visite du 14<sup>e</sup> jour, selon la première éventualité. Le taux de succès du traitement (excellent/bon) a été déterminé au moyen d'une échelle en 4 points (1 – excellent; 2 – bon; 3 – moyen; 4 – nul). L'évaluation reposait sur l'efficacité hémostatique que l'on s'attendrait à obtenir chez un sujet normal pour le même type d'intervention chirurgicale, en tenant compte des pertes de sang pendant l'intervention et des saignements postopératoires, ainsi que de la nécessité d'administrer d'autres médicaments hémostatiques.

En tout, 15 patients ont reçu 121 perfusions de FVWr avec ou sans FVIIIr au cours de l'étude. Parmi ces patients, 5 ont reçu en tout 11 perfusions de FVWr avec du FVIIIr.

Chez les 15 patients qui ont reçu un traitement par VONVENDI (avec ou sans ADVATE) en prévision d'une intervention chirurgicale majeure (n = 10), mineure (n = 4) ou buccale (n = 1) non urgente, l'efficacité hémostatique globale de ce traitement a été jugée « excellente » ou « bonne ». L'efficacité hémostatique globale du traitement a été jugée « excellente » chez la plupart des patients (73,3 %), soit 7 patients qui ont subi une intervention majeure et 4 patients qui ont subi une intervention mineure, et elle a été jugée « bonne » chez les autres patients (26,7 %), à savoir 3 patients qui ont subi une intervention majeure et 1 patient qui a subi une intervention buccale. Chez les 8 patients atteints d'une MVW de type 3, sous-type caractérisé par définition par un déficit absolu en FVW, l'efficacité hémostatique globale du traitement a été jugée « excellente » (87,5 %) ou « bonne » (12,5 %).

Chez les patients qui ont reçu VONVENDI (avec ou sans ADVATE), la dose postopératoire totale médiane administrée durant les 7 premiers jours suivant l'intervention était de 114,2 UI/kg dans un intervalle allant de 23,8 à 318,9 UI/kg (n = 13), puis de 76,2 UI/kg dans un intervalle allant de 23,8 à 214,4 UI/kg durant les 7 jours subséquents (n = 8).

Chez les patients qui ont reçu VONVENDI seulement, la dose postopératoire totale médiane administrée durant les 7 premiers jours suivant l'intervention était de 103,4 UI/kg dans un intervalle allant de 23,8 à 318,9 UI/kg (n = 12), puis de 94,5 UI/kg dans un intervalle allant de 23,8 à 214,4 UI/kg durant les 7 jours subséquents (n = 7).

Le tableau 11 résume les données obtenues sur le traitement par VONVENDI selon le type d'intervention.

**Tableau 11 – Résumé des données sur le traitement par VONVENDI selon le type d'intervention<sup>a</sup> (étude 071101; population de l'analyse de l'innocuité)**

Paramètre	Intervention mineure		Intervention majeure		Intervention buccale		Tous types d'intervention confondus	
	Moy.	Médiane (min.-max.)	Moy.	Médiane (min.-max.)	Moy.	Médiane (min.-max.)	Moy.	Médiane (min.-max.)
N <sup>bre</sup> de doses nécessaires en prophylaxie chirurgicale	3,0	3,0 (2-4)	9,3	9,0 (4-15)	5,0	5,0 (5-5)	7,3	6,0 (2-15)
N <sup>bre</sup> de jours d'exposition en prophylaxie chirurgicale	3,0	3,0 (2-4)	8,6	8,0 (4-15)	4,0	4,0 (4-4)	6,8	6,0 (2-15)
Dose administrée 12 à 24 h avant l'intervention (UI/kg)	57,3	57,2 (55,0-59,9)	49,8	49,3 (37,4-57,6)	36,1	36,1 (36,1-36,1)	50,9	55,0 (36,1-59,9)
Dose administrée 1 h avant l'intervention (UI/kg)	33,2	39,3 (8,0-46,4)	42,8	37,6 (15,7-82,7)	18,1	18,1 (18,1-18,1)	38,6	35,8 (8,0-82,7)
Dose peropératoire (UI/kg)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	18,1	18,1 (18,1-18,1)	18,1	18,1 (18,1-18,1)
Dose postopératoire totale (jours 0 à 14) (UI/kg)	79,3	79,3 (42,8-115,9)	225,7	233,9 (47,7-533,3)	36,1	36,1 (36,1-36,1)	188,6	197,9 (36,1-533,3)

<sup>a</sup> Les perfusions destinées à la prophylaxie chirurgicale correspondent à l'ensemble des perfusions administrées de 12 à 24 heures avant l'intervention, aux doses initiales administrées 1 heure avant l'intervention, aux doses peropératoires et aux doses postopératoires.

Les perfusions postopératoires comprennent les perfusions intrapéritonéales administrées pour traiter le saignement ou pour maintenir l'hémostase.

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données précliniques provenant des études sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité aiguë, la toxicité de doses multiples, la tolérance locale, l'immunogénicité et la génotoxicité n'ont mis en évidence aucun risque particulier associé à l'utilisation du FVWr chez l'humain.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel carcinogène, l'altération de la fertilité ou le développement fœtal. Il a été démontré chez un modèle de perfusion ex vivo dans le placenta

humain que le FVWr ne traverse pas la barrière placentaire chez l'humain.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

#### VONVENDI<sup>MD</sup>

#### Facteur de von Willebrand (recombinant)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VONVENDI** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VONVENDI** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on VONVENDI?

- Pour le traitement et la maîtrise des saignements chez les patients âgés de 18 ans ou plus atteints de la maladie de von Willebrand
- Pour prévenir et traiter les saignements pendant et après une intervention chirurgicale chez les patients âgés de 18 ans ou plus atteints de la maladie de von Willebrand

#### Comment VONVENDI agit-il?

VONVENDI (poudre lyophilisée pour solution injectable) est une protéine recombinante purifiée du facteur de coagulation appelé facteur de von Willebrand (FVW). « Recombinante » signifie qu'il s'agit d'un produit non dérivé du plasma. VONVENDI est un médicament injectable servant à remplacer le facteur de von Willebrand, qui ne fonctionne pas ou qui est absent chez les personnes atteintes de la maladie de von Willebrand. VONVENDI accroît le taux de facteur de von Willebrand dans le sang, ce qui contribue à traiter les épisodes hémorragiques ou permet de prévenir et de maîtriser les saignements pendant et après une intervention chirurgicale.

#### Quels sont les ingrédients de VONVENDI?

Ingrédient médicamenteux : facteur de von Willebrand (recombinant)

Ingrédients non médicamenteux : Glycine, dihydrate de citrate trisodique, dihydrate de tréhalose, mannitol, polysorbate 80 (Tween 80)

#### VONVENDI se présente sous les deux formes suivantes :

FVW dont l'activité est de 650 UI ou 1300 UI (unités internationales) par fiole.

La fiole de 650 UI est offerte avec 5 mL d'eau stérile et la fiole de 1300 UI, avec 10 mL d'eau stérile. Un dispositif de reconstitution (Mix2Vial) est également fourni avec chaque fiole.

#### VONVENDI ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de VONVENDI;
- vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre VONVENDI.**

**Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez ou avez déjà eu un problème de santé autre que la maladie de von Willebrand;
- vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins (thrombose);
- vous avez une insuffisance ou une maladie du foie;

- vous avez des allergies, y compris des allergies aux protéines de souris ou de hamster;
- vous allaitez; on ne sait pas si VONVENDI passe dans le lait maternel et s'il peut être nocif pour votre bébé;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir; on ne sait pas si VONVENDI peut nuire au fœtus;
- on vous a dit que vous êtes porteur d'inhibiteurs du facteur de von Willebrand ou du facteur VIII.

### **Autres mises en garde**

Il se peut que votre corps produise des inhibiteurs du facteur de von Willebrand ou du facteur VIII. Un inhibiteur est un anticorps qui fait partie du système immunitaire de l'organisme. Si vous produisez des inhibiteurs, ceux-ci peuvent empêcher VONVENDI d'agir efficacement. Consultez votre professionnel de la santé et assurez-vous d'être suivi de façon adéquate au moyen d'analyses sanguines en vue de déceler la présence d'inhibiteurs du facteur de von Willebrand ou du facteur VIII.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si un saignement ne s'arrête pas après l'administration de VONVENDI.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VONVENDI :**

- On ne connaît à VONVENDI aucune interaction avec d'autres médicaments.
- Si vous prenez un produit dérivé du plasma contenant à la fois un facteur VIII et un facteur de von Willebrand, informez-en votre médecin.

### **Comment prendre VONVENDI?**

VONVENDI s'administre directement dans la circulation sanguine.

Vous pouvez recevoir une perfusion de VONVENDI dans un centre de traitement de l'hémophilie ou au cabinet de votre professionnel de la santé, ou vous administrer vous-même le médicament à la maison. Votre professionnel de la santé ou votre centre de traitement de l'hémophilie devrait vous offrir une formation sur la manière d'effectuer les perfusions. De nombreuses personnes atteintes de la maladie de von Willebrand apprennent à effectuer leurs perfusions de VONVENDI elles-mêmes ou avec l'aide d'un membre de leur famille.

Le produit reconstitué (une fois la poudre mélangée avec de l'eau stérile) doit être utilisé dans les 3 heures qui suivent et ne peut être entreposé ni réfrigéré. À la fin de votre perfusion, vous devez jeter tout restant de VONVENDI dans la fiole, selon les directives de votre professionnel de la santé.

Avant et après l'administration de VONVENDI, on devra peut-être vous faire des prises de sang pour vérifier que vos taux sanguins de facteur de von Willebrand et de facteur VIII sont suffisamment élevés pour que votre sang coagule pendant le saignement.

Votre médecin pourrait aussi vous prescrire un facteur VIII recombinant avec VONVENDI.

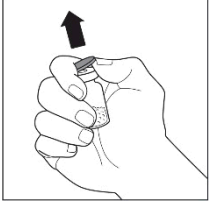

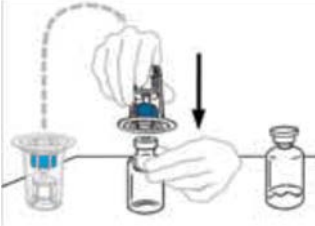


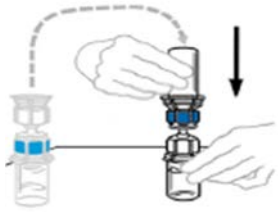


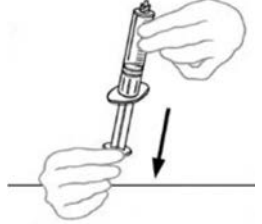

## Administration

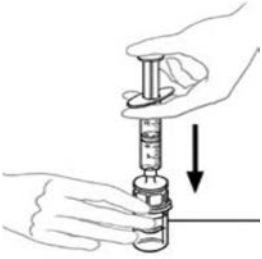
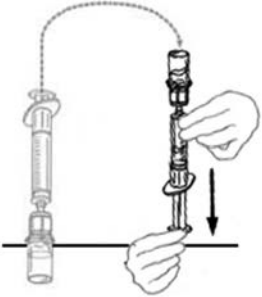


### Préparation générale

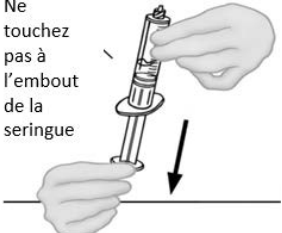
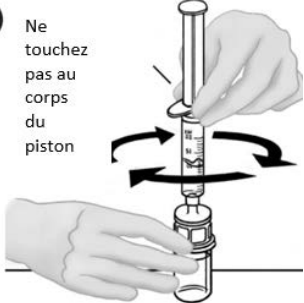
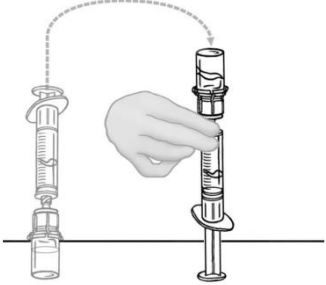

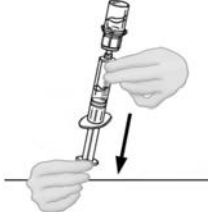
- Utilisez une technique aseptique (propre et exempte de germes) et effectuez la procédure de reconstitution sur une surface de travail plane.
- Laissez les fioles de VONVENDI et d'eau stérile atteindre la température ambiante avant de les utiliser.

### Étapes de la reconstitution

Étapes	Illustration fournie à titre d'exemple
1. Préparez une surface plane et propre et rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour la perfusion. Vérifiez la date de péremption et laissez les fioles de VONVENDI et d'eau stérile réchauffer à la température ambiante. Lavez-vous les mains et enfilez des gants d'examen propres.	
2. Retirez les capuchons des fioles de poudre VONVENDI et d'eau stérile de manière à exposer le centre des bouchons en caoutchouc.	 A line drawing showing a hand holding a vial with a rubber stopper. An arrow points upwards from the stopper, indicating it is being lifted off the vial.
3. Désinfectez chaque bouchon en le frottant pendant plusieurs secondes à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution stérile recommandée par votre médecin), puis laissez-le sécher avant l'utilisation. Utilisez un tampon différent pour chaque bouchon. Placez les fioles sur une surface plane.	 An illustration showing two vials on a surface. One vial has a stopper being rubbed with a small, textured, white pad. The other vial is empty.
4. Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant complètement la pellicule sans toucher au contenu de l'emballage. Ne sortez pas le dispositif Mix2Vial de son emballage.	
5. Retournez l'emballage contenant le dispositif Mix2Vial (le dispositif sera à l'envers) et placez-le sur la partie supérieure de la fiole d'eau stérile. Introduisez fermement le perforateur en plastique bleu du dispositif au centre du bouchon de la fiole d'eau stérile en exerçant une pression verticale vers le bas. Saisissez l'emballage par le rebord et tirez pour l'enlever. Prenez garde de toucher au perforateur en plastique transparent exposé. La fiole d'eau stérile est maintenant réunie au dispositif Mix2Vial et peut être raccordée à la fiole de poudre VONVENDI.	 An illustration showing a hand holding a blue plastic device (the Mix2Vial) over a vial. A black arrow points downwards from the device towards the vial's stopper, indicating the direction of pressure. To the right, another vial is shown.

<p>6. Pour assembler la fiole d'eau stérile et la fiole de VONVENDI, retournez la fiole d'eau stérile et placez-la sur le dessus de la fiole contenant la poudre VONVENDI. Introduisez complètement le perforateur en plastique transparent dans le bouchon de la fiole de VONVENDI en exerçant une forte pression verticale vers le bas. Cela devrait être fait immédiatement pour empêcher la contamination de la solution par des germes. L'eau stérile s'écoulera dans la fiole de VONVENDI sous l'effet du vide. Vérifiez que toute l'eau stérile s'est écoulée dans le dispositif Mix2Vial. N'utilisez pas la solution si le vide s'est dissipé.</p>	
<p>7. Faites tourner délicatement les deux fioles sans arrêt, ou bien laissez le produit reconstitué reposer pendant 5 minutes puis faites-le tourner délicatement, jusqu'à dissolution complète de la poudre.</p> <p><b>N'agitez pas les fioles</b>, car cela altérera le produit. Ne réfrigérez pas la solution reconstituée.</p> <p><b>Remarque :</b> Même si vous avez suivi les directives de reconstitution correctement, il n'est pas rare que des flocons ou des particules demeurent dans la fiole de produit reconstitué. Le filtre compris dans le dispositif Mix2Vial enlèvera ces flocons et ces particules lorsque le produit reconstitué sera aspiré de la fiole.</p>	
<p>8. Pour séparer les deux embouts du dispositif Mix2Vial, tenez l'embout en plastique transparent fixé à la fiole de VONVENDI d'une main et l'embout en plastique bleu fixé à la fiole d'eau stérile de l'autre. Faites tourner l'embout en plastique bleu dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et tirez délicatement. Ne touchez pas à l'extrémité du raccord en plastique fixé à la fiole de VONVENDI qui contient le produit dissout. Placez la fiole de VONVENDI sur une surface de travail plane. Mettez la fiole d'eau stérile vide au rebut.</p>	
<p>9. Tirez sur le piston pour aspirer dans la seringue vide (seringue en plastique stérile et jetable) une quantité d'air égale à la quantité de solution reconstituée VONVENDI que vous aspirerez de la fiole.</p>	
<p>10. Laissez la fiole de VONVENDI (qui contient la poudre dissoute) sur la surface de travail plane. Fixez la seringue au raccord en plastique transparent en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.</p>	

<p>11. Tenez la fiole d'une main, et de l'autre, poussez-y tout l'air contenu dans la seringue. Vous n'arriverez pas à aspirer la quantité de produit nécessaire si vous n'évacuez pas dans la fiole tout l'air contenu dans la seringue.</p>	
<p>12. Renversez l'assemblage formé par la seringue et la fiole de VONVENDI de façon à ce que cette dernière se retrouve au-dessus de la seringue. Veillez à ce que le piston de la seringue demeure bien enfoncé. Aspirez VONVENDI dans la seringue en tirant lentement sur le piston (moins de 1 mL par seconde).</p> <p>Évitez de faire passer la solution plusieurs fois de la fiole à la seringue et vice-versa, car vous pourriez compromettre l'intégrité du produit. Inspectez visuellement la seringue afin de vérifier qu'elle ne contient aucune particule; la solution devrait être limpide et incolore. Si des flocons ou des particules sont visibles dans la seringue, ne l'utilisez pas et prévenez votre médecin.</p>	
<p>13. Lorsque vous êtes prêt à commencer la perfusion, dévissez la seringue en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.</p> <p><b>REMARQUE :</b> S'il vous faut plus d'une fiole de VONVENDI pour reconstituer votre dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ne dévissez pas la seringue de la fiole tant que vous n'aurez pas préparé l'autre fiole, afin de réduire le risque de contamination;</li> <li>• préparez les autres fioles de VONVENDI nécessaires les unes après les autres en suivant les étapes de reconstitution (2 à 8) ci-dessus et en utilisant chaque fois un dispositif Mix2Vial différent.</li> </ul>	
<p>14. Vous pouvez combiner le contenu d'au plus deux fioles de VONVENDI dans une même seringue. Si vous avez une deuxième fiole de VONVENDI reconstitué :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>• Dévissez avec précaution la seringue contenant la solution reconstituée de la première fiole de VONVENDI en la faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne touchez pas le raccord dévissé.</li> </ol>	

<p>b. Tirez sur le piston afin d'aspirer dans la seringue contenant la première fiole de VONVENDI reconstitué une quantité d'air égale à la quantité de solution reconstituée VONVENDI que vous aspirerez de la fiole. Ne touchez pas le raccord dévissé.</p>	<p>! Ne touchez pas à l'embout de la seringue</p> 
<p>c. Laissez la deuxième fiole de VONVENDI sur une surface plane et vissez la seringue au raccord de plastique en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.</p>	<p>! Ne touchez pas au corps du piston</p> 
<p>d. Renversez l'assemblage formé par la seringue et la deuxième fiole de VONVENDI de façon à ce que cette dernière se retrouve au-dessus de la seringue.</p>	
<p>e. Tenez la fiole d'une main, et de l'autre, poussez lentement l'air dans la fiole en poussant le piston. Ne poussez pas de liquide contenu dans la seringue à l'intérieur de la fiole.</p>	
<p>f. aspirez la solution VONVENDI reconstituée de la deuxième fiole de VONVENDI dans la seringue en tirant doucement le piston. Ne poussez pas de liquide contenu dans la seringue à l'intérieur de la fiole.</p> <p>Afin de réduire le risque de contamination, ne dévissez pas la seringue de la fiole tant que vous n'êtes pas prêt à commencer la perfusion.</p>	
<p><b>Remarque :</b> Si la dose à administrer nécessite plus de deux fioles de solution reconstituée VONVENDI, utiliser une NOUVELLE seringue de plastique. Vous pouvez combiner le contenu d'au plus deux fioles de VONVENDI dans une même seringue.</p>	

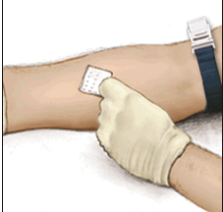
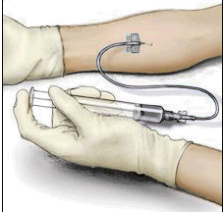
### Administration

- Avant l'administration, vérifiez, par un examen visuel de la seringue, que la solution

reconstituée VONVENDI est exempte de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. N'agitez pas la solution reconstituée.

- La solution VONVENDI contenue dans la seringue doit être limpide et incolore, et ne doit contenir aucune particule.
- N'administrez pas la solution si elle contient des flocons ou des particules, si elle a changé de couleur ou si elle est trouble, et avisez votre médecin.
- Administrez VONVENDI dès que possible, au maximum dans les 3 heures suivant la reconstitution. Ne réfrigérez pas le produit.
- Si vous devez administrer une perfusion de facteur VIII recombinant, reconstituez-le comme indiqué dans la notice d'emballage du produit correspondant. Ne vous administrez pas le facteur VIII recombinant avant d'avoir terminé la perfusion de votre dose complète de VONVENDI.
- Suivez toujours les consignes particulières de votre médecin.

## Étapes de l'administration

Étapes	Illustration fournie à titre d'exemple
<p>1. Fixez l'aiguille à perfusion sur une seringue contenant la solution VONVENDI. Par souci de commodité, privilégiez un dispositif de perfusion à ailettes (papillon). Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez toute bulle d'air en tapotant doucement la seringue du doigt et en poussant doucement et soigneusement l'air hors de la seringue et de l'aiguille.</p>	
<p>2. Posez un garrot et préparez le point d'injection en nettoyant bien la peau à l'aide d'un tampon stérile imbibé d'alcool (ou d'une autre solution stérile appropriée recommandée par votre médecin ou le centre de traitement de l'hémophilie).</p> <p>Il faut inspecter visuellement le produit reconstitué avant l'administration. Après son aspiration de la fiole, la solution reconstituée contenue dans la seringue doit être limpide et incolore, et ne doit contenir aucune particule. Ne pas administrer la solution si elle a changé de couleur ou si elle est trouble, ou si la seringue contient des particules.</p>	
<p>3. Introduisez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot.</p> <p><b>Perfusez lentement VONVENDI.</b> La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par minute. Retirez la seringue vide. Si la dose totale à administrer nécessite l'utilisation de plus d'une seringue, fixez une à une les autres seringues à l'aiguille pour perfuser le reste de la dose.</p> <p><b>Remarque :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne retirez pas l'aiguille à ailettes de la veine tant que le contenu de toutes les seringues n'aura pas été perfusé et ne touchez pas au raccord Luer qui la relie aux seringues.</li> <li>• Si votre médecin vous a également prescrit un facteur VIII recombinant, l'administrer dans les 10 minutes qui suivent la fin de la perfusion de la dose complète de VONVENDI.</li> </ul>	
<p>4. Retirez l'aiguille de la veine et utilisez un tampon de gaze stérile pour appuyer sur le point d'injection pendant plusieurs minutes.</p>	
<p>5. Ne remplacez pas le capuchon sur l'aiguille. Pour vous débarrasser de l'aiguille, des seringues et des fioles de VONVENDI vides comme il se doit, placez-les dans un contenant rigide mural pour les objets pointus et tranchants. Ne jetez pas ces fournitures aux ordures ménagères. Tout produit pharmaceutique inutilisé ou déchet devra être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.</p>	

## Dose habituelle

Votre traitement par VONVENDI sera personnalisé afin de répondre à vos besoins. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de VONVENDI que vous devez vous administrer en fonction de votre poids, de votre niveau d'activité physique, de la gravité de votre maladie de von Willebrand et de l'origine de votre saignement. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose ou sa fréquence d'administration afin de vous fournir les taux de

facteur de von Willebrand nécessaires à votre protection.

Votre professionnel de la santé pourrait mesurer vos paramètres pharmacocinétiques afin de confirmer ou d'ajuster votre traitement par VONVENDI.

### **Surdose**

Les effets de doses de VONVENDI supérieures aux doses recommandées n'ont pas été établis.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de VONVENDI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

**Consultez votre médecin si vous avez oublié une dose.**

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VONVENDI?**

Vous pourriez avoir une réaction allergique à VONVENDI. Cette réaction peut parfois être grave. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé et arrêtez le traitement si vous présentez une éruption cutanée ou de l'urticaire, des démangeaisons, un serrement à la gorge, un serrement ou une douleur à la poitrine, des maux de tête, de la difficulté à respirer, une enflure du visage, des étourdissements, des nausées ou un évanouissement.

Parmi les effets secondaires associés à VONVENDI qui ont été signalés, mentionnons les suivants : nausées, vomissements, picotement ou sensation de brûlure au point de perfusion, gêne thoracique, étourdissements, bouffées de chaleur, démangeaisons, hypertension (haute pression), tremblements, goût inhabituel dans la bouche, caillots sanguins et accélération de la fréquence cardiaque.

Lorsque vous prenez VONVENDI, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou toute autre manifestation inattendue qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### Conservation

- Conservez à une température inférieure à 30 °C. Ne pas congeler.
- Ne l'utilisez pas après la date de péremption figurant sur la boîte ou la fiole.
- Conservez les fioles dans leur emballage d'origine, à l'abri des expositions extrêmes à la lumière.
- Utilisez le produit reconstitué (après avoir mélangé le produit sec avec l'eau stérile fournie) immédiatement ou dans les 3 heures après la reconstitution. Ne réfrigérez pas la solution reconstituée. Jetez tout produit reconstitué après 3 heures.

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


### Pour en savoir plus sur VONVENDI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca>), ou encore en composant le 1-800-268-2772.

Le présent feuillet a été rédigé par :  
Takeda Canada Inc.  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 2023-11-28

VONVENDI<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.

TAKEDA et  sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.