

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal vonicog alfa 650 unități internaționale (UI).
După reconstituirea cu cei 5 ml de solvent furnizați, VEYVONDI conține aproximativ 130 UI/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal vonicog alfa 1300 unități internaționale (UI).
După reconstituirea cu cei 10 ml de solvent furnizați, VEYVONDI conține aproximativ 130 UI/ml vonicog alfa.

Activitatea specifică a VEYVONDI este egală cu aproximativ 110 UI FVW:RCo/mg proteină. Potența FVW (UI) este determinată utilizând analiza privind activitatea cofactorului ristocetin (FVW:RCo) din Farmacopeea Europeană. Activitatea cofactorului ristocetin a factorului uman recombinant von Willebrand a fost determinată comparativ cu Standardul Internațional pentru concentratul de factor von Willebrand (OMS).

Vonicog alfa este un factor uman recombinat purificat von Willebrand (FVWr). Este produs prin tehnologia ADN-ului recombinat (ADNr) pe linii de celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) fără adăugarea niciunei proteine exogene de origine umană sau animală în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală.

Medicamentul conține numai urme reziduale de factor de coagulare VIII recombinant uman ($\leq 0,01$ UI FVIII/UI FVW:RCo), așa cum se determină cu ajutorul testului cromogenic din Farmacopeea Europeană pentru factorul VIII (FVIII).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de pulbere de 650 UI conține sodiu 5,2 mg.
Fiecare flacon de pulbere de 1300 UI conține sodiu 10,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, liofilizată.
Solventul este o soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția și tratamentul hemoragiei sau sângerării chirurgicale la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu boală von Willebrand (BVW), când tratamentul cu desmopresină (DDAVP) în monoterapie este ineficace sau contraindicat.

VEYVONDI nu trebuie utilizat în tratamentul hemofiliei A.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul bolii von Willebrand (BVW) trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea afecțiunilor hemostatice.

Doze

Dozele și frecvența administrării trebuie individualizate conform evaluării clinice și în funcție de greutatea pacientului, de tipul și severitatea episoadelor de hemoragie/intervenției chirurgicale și pe baza monitorizării determinărilor clinice și de laborator adecvate. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali.

În general, 1 UI/kg (FVW:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) crește concentrația plasmatică a FVW:RCo cu 0,02 UI/ml (2%).

Hemostaza nu poate fi realizată până când activitatea factorului VIII de coagulare (FVIII:C) nu este de cel puțin 0,4 UI/ml ($\geq 40\%$ din activitatea normală). În funcție de concentrația inițială de FVIII:C a pacientului, o singură perfuzie cu FVW_r va determina, la majoritatea pacienților, la o creștere de peste 40% a activității FVIII:C endogen în decurs de 6 ore și va menține aceste concentrații până la 72 de ore după perfuzie. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, tipul și severitatea hemoragiei și concentrațiile de FVW:RCo și FVIII:C. În cazul în care concentrația inițială plasmatică de FVIII:C a pacientului este $< 40\%$ sau este necunoscută și în toate situațiile în care trebuie realizată o corecție rapidă a hemostazei, cum ar fi tratamentul unei hemoragii acute, în cazul unui traumatism sever sau în intervenții chirurgicale de urgență, este necesar să se administreze, odată cu prima perfuzie cu VEYVONDI, un produs cu factor VIII recombinant, pentru a obține o concentrație plasmatică hemostatică de FVIII:C.

Cu toate acestea, dacă nu este necesară o creștere imediată a FVIII:C sau dacă concentrația inițială a FVIII:C este suficientă pentru a asigura hemostaza, medicul poate decide să nu administreze concomitent FVIII_r la prima perfuzie cu VEYVONDI.

În cazul hemoragiilor majore sau în intervențiile chirurgicale majore care necesită perfuzii repetate și frecvente, se recomandă monitorizarea concentrației de FVIII:C, pentru a decide dacă este necesară administrarea ulterioară de FVIII_r pentru a evita creșterea excesivă a FVIII:C.

Tratamentul episoadelor hemoragice (tratament la nevoie)

Începerea tratamentului

Prima doză de VEYVONDI trebuie să fie de 40 până la 80 UI/kg greutate corporală. Trebuie atinse concentrații de înlocuire de FVW:RCo $> 0,6$ UI/ml (60%) și FVIII:C $> 0,4$ UI/ml (40%). Instrucțiunile de stabilire a dozelor în tratamentul hemoragiilor minore și majore sunt prezentate în Tabelul 1.

VEYVONDI trebuie administrat cu factorul VIII recombinant dacă concentrația de FVIII:C este $< 40\%$ sau dacă este necunoscută, pentru a controla hemoragia. Doza de FVIII_r trebuie calculată în funcție de diferența dintre concentrația plasmatică inițială de FVIII:C și concentrația maximă dorită de FVIII:C, pentru a atinge o concentrație plasmatică corespunzătoare de FVIII:C, în funcție de

recuperarea medie aproximativă de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Trebuie administrată doza completă de VEYVONDI, urmată de FVIIIr în decurs de 10 minute.

Calcularea dozei

doză VEYVONDI [UI] = doză [UI/kg] x greutate corporală [kg]

Perfuzii ulterioare

O doză ulterioară de 40 UI până la 60 UI/kg de VEYVONDI trebuie perfuzată la fiecare 8 până la 24 de ore, conform intervalelor de administrare a dozelor din Tabelul 1, sau atâta timp cât este adecvat din punct de vedere clinic. În cazul episoadelor majore de sângerare, mențineți concentrațiile minime ale FVW:RCo peste 50% atât timp cât este necesar.

Pe baza experienței din studiile clinice, odată ce FVW a fost înlocuit, concentrațiile endogenice de FVIII vor rămâne normale sau aproape normale, atâta timp cât VEYVONDI este administrat în continuare.

Tabelul 1. Recomandări pentru stabilirea dozelor în tratamentul hemoragiilor minore și majore

Hemoragie	Doză inițială^a (UI FVW:RCo/kg greutate corporală)	Doză ulterioară
Minoră (de exemplu epistaxis, sângerări orale, menoragie)	40 până la 50 UI/kg	40 până la 50 UI/kg la fiecare 8 până la 24 de ore (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)
Majoră^b (de exemplu epistaxis sever sau refractar, menoragie, sângerare gastrointestinală, traumatisme ale sistemului nervos central, hemartroză sau hemoragie traumatică)	50 până la 80 UI/kg	40 până la 60 UI/kg la fiecare 8 până la 24 de ore timp de aproximativ 2-3 zile (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)

^a Dacă este administrat FVIIIr, consultați prospectul FVIIIr pentru instrucțiuni referitoare la reconstituire și administrare.

^b O hemoragie ar putea fi considerată majoră dacă este necesară sau ar putea fi indicată o transfuzie de masă eritocitară sau dacă hemoragia apare într-un loc anatomic critic (de exemplu, hemoragie intracraniană sau gastrointestinală).

Prevenirea sângerării/hemoragiei și tratamentul în caz de intervenție chirurgicală electivă

Înainte intervențiilor chirurgicale

La pacienții cu nivele inadecvate de FVIII, trebuie administrată o doză de 40-60 UI/kg VEYVONDI cu 12-24 de ore înainte de începerea intervenției chirurgicale electivă (doză pre-operatorie), pentru a asigura nivelurile endogenice pre-operatorii FVIII de cel puțin 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și de cel puțin 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore.

Pentru prevenirea sângerării excesive în caz de intervenție chirurgicală electivă, cu 3 ore înainte de începerea oricărei proceduri chirurgicale, trebuie evaluată concentrația FVIII:C. În cazul în care concentrațiile FVIII:C sunt la nivelul țintă recomandat de:

- cel puțin 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și în sfera orală și
 - cel puțin 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore,
- trebuie administrată o doză de VEYVONDI în monoterapie cu 1 oră înainte de procedură.

În cazul în care concentrațiile de FVIII:C nu sunt la nivelul țintă recomandat, FVIIIr trebuie administrat concomitent cu vonicog alfa pentru a crește nivelurile de FVW:RCo și FVIII:C, cu 1 oră înainte de procedură. Consultați Tabelul 2 pentru concentrațiile țintă recomandate de FVIII:C. Această

doză depinde de nivelurile de FVW și FVIII ale pacientului, de tipul și severitatea sângerării anticipate.

Tabelul 2. Concentrațiile plasmatice țintă maxime recomandate pentru FVW:RCo și FVIII:C care trebuie atinse înainte de intervenția chirurgicală pentru prevenirea sângerării excesive în timpul și după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo	Concentrația plasmatică țintă maximă FVIII:C ^a	Calculul dozei de FVWr (de administrat cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală) (UI FVW:RCo necesare)
Minoră	0,50 – 0,60 UI/ml	0,40 – 0,50 UI/ml	$\Delta^b \text{ FVW:RCo} \times \text{GC (kg)} / \text{RI}^c$
Majoră	1 UI/ml	0,80 – 1 UI/ml	$\Delta^b \text{ FVW:RCo} \times \text{GC (kg)} / \text{RI}^c$

^a Poate fi necesară administrarea unor doze suplimentare de FVIIIr pentru a atinge concentrațiile plasmatice țintă maxime de FVIII:C. Instrucțiunile de dozare trebuie să se facă pe baza RI.

^b Δ = Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo – concentrația plasmatică inițială FVW:RCo

^c RI = Recuperare incrementală determinată pentru subiect. Dacă RI nu este disponibilă, luați în considerare o RI de 0,02 UI/ml per UI/kg.

În timpul și după intervenția chirurgicală

După începerea procedurii chirurgicale, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale FVW:RCo și FVIII:C, iar regimul de substituție intra- și postoperator trebuie individualizat în funcție de rezultatele farmacocinetice (PK), intensitatea și durata necesității realizării hemostazei și standardele de îngrijire ale instituției. În general, frecvența de administrare a VEYVONDI pentru substituția postoperatorie poate varia de la două administrări pe zi până la o administrare la 48 de ore. Consultați Tabelul 3 pentru recomandările de tratament pentru dozele de întreținere ulterioare.

Tabelul 3. Concentrații plasmatice țintă recomandate ale FVW:RCo și FVIII:C și durata minimă a tratamentului pentru dozele de întreținere ulterioare pentru prevenirea sângerărilor excesive după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	Concentrația plasmatică țintă minimă FVW:RCo		Concentrația plasmatică țintă minimă FVIII:C		Durata minimă a tratamentului	Frecvența administrării
	Până la 72 de ore după intervenția chirurgicală	După 72 de ore după intervenția chirurgicală	Până la 72 de ore după intervenția chirurgicală	După 72 de ore după intervenția chirurgicală		
Minoră	$\geq 0,30 \text{ UI/ml}$	-	$> 0,40 \text{ UI/ml}$	-	48 ore	La fiecare 12-24 ore / din două în două zile
Majoră	$> 0,50 \text{ UI/ml}$	$> 0,30 \text{ UI/ml}$	$> 0,50 \text{ UI/ml}$	$> 0,40 \text{ UI/ml}$	72 ore	La fiecare 12-24 ore / din două în două zile

Tratament profilactic

Pentru inițierea profilaxiei pe termen lung împotriva sângerărilor la pacienții cu BVW trebuie avută în vedere administrarea unor doze de VEYVONDI de 40 până la 60 UI/kg, de două ori pe săptămână. În funcție de starea și de răspunsul clinic al pacientului, inclusiv de metroragie, pot fi necesare doze mai mari (fără a depăși 80 UI/kg) și/sau o frecvență mai crescută a administrării dozelor (până la de trei ori pe săptămână).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea VEYVONDI la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

VEYVONDI se administrează intravenos. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual.

Rata de administrare trebuie să fie suficient de lentă pentru a asigura confortul pacientului, până la maxim 4 ml/minut. Pacientul trebuie monitorizat pentru orice reacție imediată. Dacă apare orice reacție, cum ar fi tahicardia, care ar putea fi legată de administrarea produsului, rata de perfuzare trebuie redusă sau oprită în funcție de starea clinică a pacientului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții alergice cunoscute la proteine murine sau de hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu hemoragie activă, se recomandă administrarea concomitentă a produsului FVIII împreună cu VEYVONDI ca tratament de primă linie și în funcție de nivelurile de activitate ale FVIII (vezi pct. 4.2).

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, se vor face înregistrări clare ale numelui și seriei de fabricație ale medicamentului administrat.

Reacții de hipersensibilitate

Au apărut reacții de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). Pacienții și/sau aparținători acestora trebuie să fie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ, dar nu se limitează la acestea, tahicardie, senzație de constricție toracică, respirație șuierătoare și/sau detresă respiratorie acută, hipotensiune arterială, urticarie generalizată, prurit, rinoconjunctivită, angioedem, letargie, greață, vărsături, parestezii, neliniște și care pot progresa la șoc anafilactic. În cazul șocului, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Pe perioada perfuziei, pacienții trebuie monitorizați și observați cu atenție pentru a descoperi apariția simptomelor. Dacă apar semne și simptome de reacții alergice severe, întrerupeți imediat administrarea VEYVONDI și asigurați asistență medicală adecvată.

Trebuie să existe produse și un tratament medical adecvat pentru a fi utilizate imediat în cazul unei potențiale reacții anafilactice, în special pentru pacienții cu antecedente de reacții alergice.

VEYVONDI conține urme reziduale de imunoglobulină G murină și proteine de Hamster (mai puțin sau egal cu 2 ng/UI VEYVONDI). Pacienții tratați cu acest produs pot prezenta reacții de hipersensibilitate la aceste proteine de mamifere non-umane. VEYVONDI conține urme reziduale de factor de coagulare VIII recombinant.

Tromboză și embolie

Există riscul apariției evenimentelor trombotice, în special la pacienții cu factori de risc clinici sau de laborator cunoscuți pentru tromboză, inclusiv concentrații scăzute de ADAMTS13. Prin urmare, pacienții cu risc trebuie monitorizați pentru a observa apariția semnelor precoce de tromboză și trebuie instituite măsuri profilactice împotriva tromboemboliei, în conformitate cu recomandările și standardele actuale de îngrijire.

La pacienții care necesită administrarea frecventă a dozelor de VEYVONDI în asociere cu factorul VIII recombinant, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a activității FVIII:C pentru a evita concentrația plasmatică excesivă susținută a FVIII:C, care pot crește riscul evenimentelor trombotice. Orice FVIII care va fi administrat împreună cu VEYVONDI ar trebui să fie un produs pur de FVIII. O combinație cu un produs FVIII care conține și FVW ar putea prezenta un risc suplimentar de apariție a unor evenimente trombotice.

Anticorpi neutralizanți (inhibitori)

Pacienții cu BVW, în special de tipul 3, pot dezvolta anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva factorului von Willebrand. În cazul în care nu se atinge concentrația plasmatică anticipată de (VWF:RCO) sau în cazul în care sângerarea nu poate fi controlată cu o doză corespunzătoare, trebuie efectuată o analiză adecvată pentru a determina prezența inhibitorilor factorului von Willebrand. La pacienții cu concentrații crescute de anticorpi anti-FVW neutralizanți, terapia cu factor von Willebrand poate să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice pentru a obține hemostaza.

Tratarea pacienților cu BVW care prezintă titruri crescute de anticorpi de legare [datorită tratamentului anterior cu factor von Willebrand derivat din plasmă (FVWdp)] poate impune o doză mai mare pentru a învinge efectul anticorpului de legare și acești pacienți ar putea fi gestionați clinic prin administrarea unor doze mai mari de vonicog alfa, pe baza datelor farmacocinetice aferente fiecărui pacient în parte.

Considerații legate de excipient

Acest medicament conține sodiu 5,2 mg în fiecare flacon de 650 UI sau sodiu 10,4 mg în fiecare flacon de 1300 UI, echivalent cu 2,2% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult cu o greutate corporală de 70 kg și o doză de 80 UI/kg greutate corporală. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt cunoscute interacțiuni ale medicamentelor ce conțin factor von Willebrand uman cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere la animale cu VEYVONDI.

Sarcina

Experiența privind tratamentul femeilor gravide sau care alăptează nu este disponibilă. VEYVONDI trebuie administrat femeilor cu deficit de FVW numai dacă este indicat în mod clar, luând în considerare faptul că nașterea comportă un risc crescut de evenimente hemoragice la aceste paciente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă VEYVONDI se excretă în laptele uman. De aceea, VEYVONDI trebuie administrat femeilor cu deficit de FVW care alăptează numai dacă este indicat în mod clar. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să țină cont de riscurile potențiale și să prescrie VEYVONDI numai dacă este necesar.

Fertilitatea

Efectele VEYVONDI asupra fertilității nu au fost stabilite.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VEYVONDI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu VEYVONDI, pot apărea următoarele reacții adverse: reacții de hipersensibilitate sau alergice, reacții tromboembolice, formarea de inhibitori împotriva VWF.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile clinice, în studiile de siguranță post-autorizare sau în raportarea după punerea pe piață. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Rezumatul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice, în studiile de siguranță post-autorizare sau în raportarea după punerea pe piață în asociere cu VEYVONDI în boala von Willebrand

Aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacție adversă după termenul preferat (TP)	Categorie de frecvență după subiect
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeli	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Tremor	Frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente
Tulburări vasculare	Tromboză venoasă profundă	Frecvente
	Hipertensiune arterială	Frecvente
	Hiperemie facială tranzitorie	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Frecvente
	Greață	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit generalizat	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Disconfort toracic	Frecvente
	Parestezii la nivelul locului de perfuzare	Frecvente
	Reacție asociată perfuziei (incluzând tahicardie, eritem facial tranzitor, erupție cutanată tranzitorie, dispnee, vedere încețoșată)	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Inversarea undelor T pe electrocardiogramă	Frecvente
	Ritm cardiac crescut	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Există posibilitatea apariției reacțiilor de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, rinoconjunctivită, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), care, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie (inclusiv șoc).

Pacienții cu BVW, în special de tipul 3, pot dezvolta foarte rar anticorpi neutralizanți (inhibitori) împotriva factorului von Willebrand. Dacă apar astfel de inhibitori, situația s-ar putea manifesta sub forma unui răspuns clinic inadecvat. Astfel de anticorpi pot să apară în strânsă asociere cu reacțiile de hipersensibilitate sau anafilactice. De aceea, pacienții cu reacții de hipersensibilitate sau anafilactice trebuie testați și evaluați pentru detectarea prezenței unui inhibitor.

În toate aceste cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

Trombogenitate

Există riscul apariției evenimentelor trombotice, în special la pacienții cu factori de risc clinici sau de laborator cunoscuți, inclusiv concentrații scăzute de ADAMTS13. Prin urmare, pacienții cu risc trebuie monitorizați pentru a observa apariția semnelor precoce de tromboză și trebuie înstituite măsuri profilactice împotriva tromboemboliei, în conformitate cu recomandările și standardele actuale de îngrijire.

Imunogenitate

Imunogenitatea VEYVONDI a fost evaluată în cadrul studiilor clinice prin monitorizarea dezvoltării anticorpilor neutralizanți împotriva FVW și FVIII, precum și a anticorpilor de legare împotriva FVW, proteinei Furin, proteinelor de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) și IgG murină. Nu s-a observat dezvoltarea determinată de tratament a anticorpilor neutralizanți împotriva FVW uman sau a anticorpilor neutralizanți împotriva FVIIIr uman. Unul dintre cei 100 de subiecți cărora li s-a administrat VEYVONDI perioperator în studiile clinice a dezvoltat anticorpi de legare determinați de tratament împotriva FVW, după o intervenție chirurgicală pentru care nu au fost raportate evenimente adverse sau absența eficacității hemostatice. După tratamentul cu VEYVONDI nu a fost observată apariția anticorpilor de legare împotriva impurităților precum rFurin, proteina CHO sau IgG murină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factorul von Willebrand. Evenimente tromboembolice pot apărea în cazul unui supradozaj major.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice: factor de coagulare sanguin uman von Willebrand, codul ATC: B02BD10

Mecanism de acțiune

VEYVONDI este un factor uman recombinant purificat von Willebrand (FVWr). VEYVONDI se comportă în același mod ca și factorul von Willebrand endogen.

Administrarea de VEYVONDI permite corectarea anomaliilor de hemostază prezentate de pacienții care suferă de deficit de factor von Willebrand (boala von Willebrand) la două niveluri:

- VEYVONDI restabilește adeziunea plachetară la subendoteliul vascular la locul afectării vasculare (deoarece se leagă atât la matricea vasculară subendotelială (de exemplu, colagenul), cât și la membrana plachetară), realizând hemostază primară, fapt dovedit de scurtarea timpului de sângerare. Acest efect apare imediat și este cunoscut că depinde în mare măsură de nivelul de polimerizare al proteinei.
- VEYVONDI produce o corecție întârziată a deficienței factorului VIII asociat. Administrat intravenos, VEYVONDI se leagă de factorul VIII endogen (care este produs în mod normal de către pacient) și, stabilizând acest factor, evită degradarea sa rapidă. Din acest motiv, administrarea de VEYVONDI restabilește nivelul FVIII:C la valoarea normală ca efect secundar. După administrarea primei perfuzii, nivelul FVIII:C este așteptat să crească peste 40% în decurs de 6 ore până la un nivel maxim în 24 de ore la majoritatea pacienților, în funcție de concentrația inițială a FVIII:C.

VEYVONDI este un FVWr care conține multimeri ultra-mari pe lângă toți multimerii găsiți în plasmă, deoarece nu este expus proteolizei de către ADAMTS13 în timpul procesului de fabricație.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța clinică, eficacitatea și datele farmacocinetice au fost evaluate în 4 studii clinice finalizate (070701, 071001, 071101 și 071301) care au înrolat pacienți cu BVW. Un total de 112 pacienți unici (100 de pacienți unici cu BVW în studiile 070701, 071001, 071101 și 071301 și 12 subiecți cu hemofilie A în studiul clinic 071104) au fost expuși la VEYVONDI în timpul dezvoltării clinice.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VEYVONDI la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii von Willebrand (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (PK) VEYVONDI a fost determinată în trei studii clinice prin evaluarea concentrațiilor plasmatice ale FVW:RCo, antigenul factorului von Willebrand (VWF:Ag) și activitatea de legare a colagenului von Willebrand (VWF:CB). În toate cele trei studii clinice, pacienții au fost evaluați în starea non-hemoragică. Creșterea susținută a FVIII:C a fost observată la șase ore după o singură perfuzie cu VEYVONDI.

Tabelul 5 sintetizează farmacocinetica VEYVONDI după perfuzii de 50 UI/kg FVW:RCo (PK₅₀) sau 80 UI/kg FVW:RCo (PK₈₀). Durata medie a perfuziei a fost de 16,5 minute (DS ± 3,51 minute) pentru 50 UI/kg (PK₅₀) și de 11,8 minute (± 2,86 minute) pentru 80 UI/kg FVW:RCo (PK₈₀).

Tabelul 5. Evaluarea farmacocinetică a FVW:RCo^f

Parametrul	Faza 1 PK ₅₀ VEYVONDI cu octocog alfa ^g (Studiul 070701) Media (ÎI 95%) DS	Faza 3 PK ₅₀ VEYVONDI (Studiul 071001) Media (ÎI 95%) DS	Faza 3 PK ₈₀ VEYVONDI (Studiul 071001) Media (ÎI 95%) DS	Intervenție chirurgicală PK ₅₀ VEYVONDI (Studiul 071101) Media (ÎI 95%) DS
T _{1/2} ^a	19,3 (14,3; 24,3) 10,99	22,6 (19,5; 25,7) 5,34	19,1 (16,7; 21,5) 4,32	17,8 (12,9; 22,8) 7,34

Parametrul	Faza 1 PK₅₀ VEYVONDI cu octocog alfa^g (Studiul 070701)	Faza 3 PK₅₀ VEYVONDI (Studiul 071001)	Faza 3 PK₈₀ VEYVONDI (Studiul 071001)	Intervenție chirurgicală PK₅₀ VEYVONDI (Studiul 071101)
	Media (Î 95%) DS	Media (Î 95%) DS	Media (Î 95%) DS	Media (Î 95%) DS
CI^b	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
RI la C_{max}^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45
ASC_{0-inf}^d	1541,4 (1295,7; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0; 2409,7) 856,45
ASC_{0-inf}/ Doză^e	33,4 (27,2; 39,5) 13,87	42,1 (37,3; 46,9) 8,31	36,8 (31,8; 41,8) 8,97	37,5 (25,3; 49,7) 18,14

^a [ore]

^b [dl/kg/oră]

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

^d [(h*UI/dl)]

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

^f [Au fost utilizate analize FVW:RCo cu diferite sensibilități și intervale de funcționare: Faza 1: analiză automată 0,08 – 1,50 UI/ml și test senzitiv manual 0,01 – 0,08 UI/ml; Faza 3: analiză automată 0,08 – 1,50 UI/ml,

^g Acest studiu a fost efectuat utilizând ADVATE, un factor VIII recombinant

O analiză exploratorie a datelor combinate din studiile 070701 și 071001 a indicat un timp mediu de remanență mai lung la un nivel semnificativ statistic (de 5%), un timp de înjumătățire terminal mai lung la un nivel semnificativ statistic (de 5%) și o ASC_{0-inf} la un nivel statistic semnificativ mai mare (de 5%) pentru FVW:RCo, după administrarea cu VEYVONDI (50 UI/kg FVW:RCo) și administrarea combinată a VEYVONDI și octocog alfa (50 UI/kg FVW:RCo și 38,5 UI/kg FVIIIr), decât după administrarea FVWdp și a factorului VIII derivat din plasmă (FVIIIIdp) (50 UI/kg FVWdp:RCo și 38,5 UI/kg FVIIIIdp).

De asemenea, au fost efectuate evaluări complete ale VEYVONDI după administrarea în doză unică și în doze repetate în studiul 071301, care a investigat tratamentul profilactic pe termen lung la un total de 23 de pacienți cu BVW severă (N = 3 cu tipul 1, N = 1 cu tipul 2A, N = 1 cu tipul 2B, N = 18 cu tipul 3). Parametrii farmacocinetici derivați din această evaluare au confirmat rezultatele studiilor anterioare (vezi Tabelul 5), iar comparația statistică a parametrilor farmacocinetici ai FVW între momentul inițierii și luna 12 de tratament profilactic nu a arătat diferențe semnificative.

Datele farmacocinetice ale FVW (N = 100) din diferite studii au fost evaluate utilizând o abordare de modelare și simulare a farmacocineticii populaționale. Aceste rezultate au confirmat faptul că farmacocinetica FVW:RCo este dependentă atât de doză (interval: 2,0-80 UI/kg), cât și de durata tratamentului (până la 1,5 ani). Evaluările covariabilelor nu au indicat niciun efect clinic relevant al sexului și al rasei asupra farmacocineticii FVW:RCo; greutatea corporală a fost identificată drept covariabilă semnificativă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu s-au efectuat investigații privind potențialul carcinogen, afectarea fertilității și a dezvoltării fetale. Într-un model de perfuzie placentară umană *ex vivo*, s-a demonstrat că VEYVONDI nu traversează bariera placentară umană.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Citrat de sodiu (E 331)
Glicină (E 640)
Trehaloză dihidrat
Manitol (E 421)
Polisorbat 80 (E 433)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Perioada de valabilitate după reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 3 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare ale amestecului realizat, înainte de utilizare, sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere

A se păstra la temperaturi sub 30°C.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

- pulbere în flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc butilic;
- 5 ml de solvent în flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc (clorobutilic sau bromobutilic);
- un dispozitiv de reconstituire (Mix2Vial).

VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

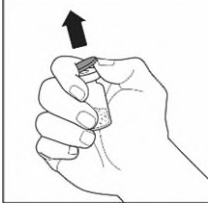
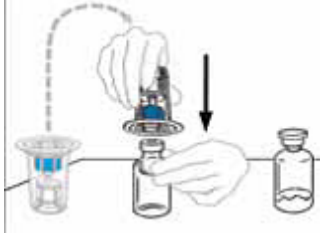
- pulbere în flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc butilic;
- 10 ml de solvent în flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc (bromobutilic);
- un dispozitiv de reconstituire (Mix2Vial).

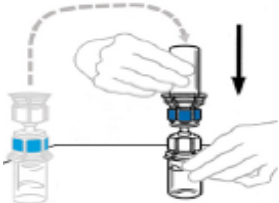
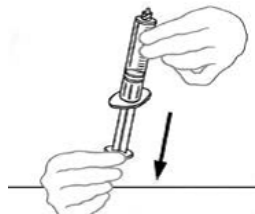
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

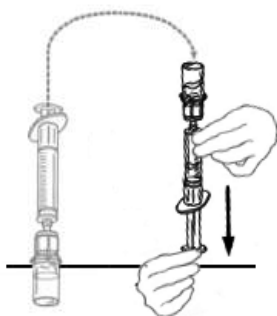
Instrucțiuni generale

- Verificați data de expirare și asigurați-vă că flaconul cu pulbere de VEYVONDI și apa pentru preparate injectabile (solvent) sunt la temperatura camerei înainte de preparare. A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.
- Utilizați tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plată în timpul procedurii de reconstituire. Spălați-vă pe mâini și puneți-vă mănuși de examinare curate (utilizarea mănușilor este opțională).
- Utilizați produsul reconstituit (după amestecarea pulberii cu apa furnizată) cât mai curând posibil și în decurs de trei ore. Puteți păstra medicamentul reconstituit la temperatura camerei, fără să depășească 25 °C, timp de până la trei ore.
- Asigurați-vă că flaconul cu pulbere de VEYVONDI și apa pentru preparate injectabile (solvent) sunt la temperatura camerei înainte de preparare.
- Utilizați seringi din plastic cu acest medicament, deoarece proteinele din produs au tendința de a se lipi de suprafața seringilor de sticlă.
- Nu amestecați vonicog alfa cu alte medicamente, cu excepția octocog alfa (ADVATE).

Instrucțiuni de reconstituire și aplicare

	Etape	Exemplu de imagine
1	Îndepărtați capacele protectoare de la flaconul cu pulbere de VEYVONDI și flacoanele de solvent pentru a expune centrul dopurilor de cauciuc.	
2	Dezinfectați fiecare dop cu câte un tampon steril cu alcool (sau altă soluție sterilă adecvată sugerată de medicul dumneavoastră sau de centrul de tratament pentru hemofilie) prin ștergerea dopului pentru câteva secunde. Lăsați dopul de cauciuc să se usuce. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.	
3	Deschideți ambalajul dispozitivului Mix2Vial desfăcând complet capacul, fără a atinge interiorul ambalajului. A nu se îndepărta dispozitivul Mix2Vial din ambalaj.	NA
4	Răsturnați ambalajul cu dispozitivul Mix2Vial cu susul în jos și puneți-l peste vârful flaconului cu solvent. Introduceți ferm vârful de plastic albastru al dispozitivului în centrul dopului flaconului cu solvent, apăsând direct în jos. Țineți ambalajul de margine și ridicați-l de pe dispozitivul Mix2Vial. Aveți grijă să nu atingeți vârful de plastic. Flaconul cu solvent are acum dispozitivul Mix2Vial conectat și este gata să fie conectat la flaconul VEYVONDI.	

5	Pentru a conecta flaconul cu solvent la flaconul VEYVONDI, rotiți flaconul cu solvent și puneți-l deasupra flaconului care conține pulberea VEYVONDI. Introduceți integral vârful de plastic transparent în dopul flaconului cu VEYVONDI, apăsând ferm direct în jos. Acest lucru trebuie făcut imediat pentru a menține lichidul fără microbi. Solventul va pătrunde în flaconul cu VEYVONDI prin vid. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Nu utilizați dacă vidul a fost pierdut și dacă solventul nu pătrunde în flaconul cu VEYVONDI.	
6	Răsuciți cu blândețe și continuați flacoanele conectate sau lăsați medicamentul reconstituit să se așeze timp de 5 minute, apoi rotiți cu blândețe pentru a vă asigura că pulberea este complet dizolvată. A nu se agita. Agitarea va afecta negativ medicamentul. A nu se păstra la frigider după reconstituire.	
7	Deconectați cele două componente ale Mix2Vial unul de celălalt, ținând partea din plastic transparent a dispozitivului Mix2Vial atașată la flaconul VEYVONDI cu o mână și partea albastră din plastic a dispozitivului Mix2Vial atașată la flaconul de solvent cu cealaltă mână. Rotiți partea albastră din plastic în sens invers acelor de ceasornic și trageți ușor cele două flacoane pentru a le separa. Nu atingeți capătul conectorului din plastic atașat la flaconul VEYVONDI care conține medicamentul dizolvat. Așezați flaconul cu VEYVONDI pe suprafață plată de lucru. Aruncați flaconul cu solvent gol.	
8	Trageți aer în seringă de plastic de unică folosință goală, sterilă, trăgând înapoi pistonul. Cantitatea de aer trebuie să fie egală cu cantitatea de VEYVONDI reconstituită pe care o veți extrage din flacon.	
9	Lăsând flaconul cu VEYVONDI (care conține medicamentul reconstituit) pe suprafața de lucru plată, conectați seringă la conectorul din plastic transparent și rotiți seringă în sensul acelor de ceasornic.	
10	Țineți flaconul cu o mână și utilizați cealaltă mână pentru a împinge tot aerul din seringă în flacon.	

11	Răsturnați seringă conectată și flaconul cu VEYVONDI, astfel încât flaconul să fie în partea de sus. Asigurați-vă că țineți pistonul seringii apăsat. Trageți VEYVONDI în seringă, trăgând încet pistonul.	
12	Nu împingeți și trageți soluția înainte și înapoi între seringă și flacon. Acest lucru ar putea duce la deteriorarea medicamentului. Când este gata de perfuzare, deconectați seringă rotind-o în sens invers acelor de ceasornic. Examinați vizual seringă pentru particule în suspensie; soluția trebuie să fie limpede și incoloră. Dacă se văd fulgi sau particule, nu utilizați soluția și informați medicul dumneavoastră.	
13	Dacă aveți nevoie de mai mult de un flacon de VEYVONDI pentru formarea dozei: • Lăsați seringă atașată la flacon până când este pregătit un flacon suplimentar. • Utilizați etapele de reconstituire de mai sus (de la 2 până la 8) pentru a pregăti un flacon suplimentar de VEYVONDI, utilizând un dispozitiv Mix2Vial nou pentru fiecare flacon.	
14	Conținutul a două flacoane poate fi tras într-o singură seringă. NOTĂ: Când împingeți aerul într-un al doilea flacon de VEYVONDI pentru a fi tras într-o seringă, orientați flaconul și seringă conectată cu flaconul deasupra.	

Instrucțiuni de administrare

Inspectați soluția preparată din seringă pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule). Nu este neobișnuit să rămână câțiva fulgi sau câteva particule în **flaconul cu medicament după reconstituire**. Filtrul inclus în dispozitivul Mix2Vial elimină complet acele particule. Filtrarea nu influențează calculele dozei.

Soluția din seringă nu trebuie utilizată dacă este tulbure sau conține fulgi sau particule după filtrare.

1. Atașați acul de perfuzie la o seringă care conține soluție VEYVONDI. Pentru confort, este preferat un set de perfuzie cu branulă (fluture). Îndreptați acul în sus și scoateți bulele de aer lovind ușor seringă cu degetul și împingând încet și cu grijă aerul din seringă și ac.
2. Aplicați un garou și pregătiți locul de perfuzare, ștergând bine pielea cu un tampon steril cu alcool (sau altă soluție sterilă adecvată sugerată de medicul dumneavoastră sau de centrul de tratament pentru hemofilie).
3. Introduceți acul în venă și scoateți garoul. Perfuzăți încet VEYVONDI. Nu perfuzați cu o viteză mai mare de 4 ml pe minut. Deconectați seringă goală. Dacă doza dumneavoastră necesită mai multe seringi, atașați și administrați fiecare seringă suplimentară de VEYVONDI una câte una.
Notă:
Nu scoateți branula decât după ce ați perfuzat toate seringile și nu atingeți portul Luer care se conectează la seringă.
Dacă a fost prescris factor VIII recombinant, administrați factorul VIII recombinant în primele 10 minute după terminarea perfuziei de VEYVONDI.
4. Scoateți acul din venă și utilizați o compresă sterilă pentru a exercita presiune asupra locului de perfuzare timp de câteva minute.

În cazul în care sunt necesare volume mari de VEYVONDI, este posibil să trageți două flacoane de VEYVONDI împreună. Conținutul fiecărui medicament VEYVONDI reconstituit poate fi tras într-o singură seringă. Totuși, în aceste cazuri, soluția inițială reconstituită de VEYVONDI nu trebuie diluată mai mult.

Soluția trebuie administrată încet, intravenos (vezi pct. 4.2), cu o viteză care să nu depășească 4 ml/minut.

Nu puneți la loc capacul acului. Așezați acul, seringă și flacoanele de VEYVONDI și de solvent goale într-un recipient pentru obiecte ascuțite cu pereți tari, pentru a fi eliminate corespunzător. Nu aruncați aceste articole în gunoiul menajer obișnuit.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 august 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (650 UI)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă vonicog alfa (factor uman recombinant purificat von Willebrand)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține 650 UI de vonicog alfa, aproximativ 130 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile
Activitate specifică: aproximativ 110 UI FVW:RCo/mg proteină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, glicină, trehaloză dihidrat, manitol, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon de pulbere, 1 flacon cu solvent (5 ml), 1 dispozitiv Mix2Vial

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.
Exclusiv pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat sau în cel mult 3 ore de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1298/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

VEYVONDI 650 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

VEYVONDI 650 UI
Pulbere pentru soluție injectabilă
vonicoq alfa
i.v.

2. METODĂ DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON CU SOLVENT (5 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru VEYVONDI
Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. METODĂ DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (1300 UI)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
vonicog alfa (factor uman recombinant purificat von Willebrand)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon conține 1300 UI de vonicog alfa, aproximativ 130 UI/ml după reconstituire cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile
Activitate specifică: aproximativ 110 UI FVW:RCo/mg proteină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Citrat de sodiu, glicină, trehaloză dihidrat, manitol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu solvent (10 ml), 1 dispozitiv Mix2Vial

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după reconstituire.
Exclusiv pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat sau în cel mult 3 ore de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1298/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

VEYVONDI 1300 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

VEYVONDI 1300 UI
Pulbere pentru soluție injectabilă
vonico[®] alfa
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON CU SOLVENT (10 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru VEYVONDI
Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă vonicog alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VEYVONDI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VEYVONDI
3. Cum să utilizați VEYVONDI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VEYVONDI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VEYVONDI și pentru ce se utilizează

VEYVONDI conține substanța activă vonicog alfa, care este un factor uman recombinat von Willebrand (FVWr). Se comportă în același mod ca și factorul von Willebrand (FVW) uman natural din corpul uman. FVW este molecula transportoare pentru factorul de coagulare VIII și este implicată în coagularea sângelui, prin lipirea trombocitelor de răni, astfel încât ajută la formarea unui cheag de sânge. Lipsa FVW duce la o tendință crescută de sângerare.

VEYVONDI este utilizat pentru a preveni și a trata episoadele de sângerare, inclusiv sângerarea în timpul intervențiilor chirurgicale la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu boală von Willebrand. Este utilizat atunci când tratamentul cu un alt medicament, desmopresina, nu este eficace sau nu poate fi administrat.

Boala von Willebrand este o tulburare de sângerare moștenită cauzată de lipsa sau de o cantitate insuficientă de factor von Willebrand. La pacienții cu această afecțiune, sângele nu se coagulează normal, ducând la un timp de sângerare prelungit. Administrarea factorului von Willebrand (FVW) permite corectarea deficienței de factor von Willebrand.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VEYVONDI

Nu utilizați VEYVONDI

- dacă sunteți alergic la vonicog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteinele murine sau de hamster

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați VEYVONDI, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

Există riscul de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate (o reacție alergică severă, instalată brusc) la VEYVONDI. Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze despre semnele precoce ale reacțiilor alergice severe precum bătăi crescute ale inimii, erupția trecătoare pe piele, blânde, papule (umflăturile), senzația de mâncărime generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultățile de respirație, respirația șuierătoare, senzația de apăsare în piept, bătăi rapide ale inimii, congestie nazală, înroșirea ochilor, starea generală de rău și amețală. Acestea ar putea fi simptomele precoce ale unei reacții de hipersensibilitate. **Dacă apare oricare dintre aceste simptome, opriți imediat perfuzia și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile de respirație și amețală necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.**

Pacienții care dezvoltă inhibitori

La unii pacienți care primesc acest medicament, pot să apară inhibitori (anticorpi) împotriva FVW. Acești inhibitori, în special când sunt în concentrații ridicate, pot face ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător. Veți fi monitorizați cu atenție pentru posibilitatea dezvoltării acestor inhibitori.

- Dacă sângerarea dumneavoastră nu este controlată cu VEYVONDI, adresați-vă de îndată medicului dumneavoastră.

În cazul în care concentrațiile plasmatice ale FVW sau ale factorului VIII nu reușesc să atingă valorile dorite cu VEYVONDI, conform rezultatelor testelor efectuate de medicul dumneavoastră, sau dacă sângerarea nu poate fi controlată în mod corespunzător, acest lucru poate fi un semn al prezenței anticorpilor față de FVW sau factorul VIII. Acest lucru va fi verificat de medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de o cantitate mai mare de VEYVONDI, de o doză mai mare de factor VIII sau chiar de un alt medicament pentru a controla sângerările. Nu măriți doza totală de VEYVONDI pentru a controla sângerarea fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă ați mai urmat anterior tratament cu concentrate de FVW derivate din plasmă, puteți avea un răspuns redus la VEYVONDI, din cauza anticorpilor preexistenți. Este posibil ca medicul să vă ajusteze doza, în funcție de rezultatele dumneavoastră la analizele de laborator.

Tromboembolism și embolie

Există riscul apariției evenimentelor trombotice, dacă aveți factori de risc clinici sau de laborator cunoscuți. De aceea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a descoperi semnele precoce de tromboză.

Produsele cu FVIII pot conține cantități variabile de FVW. Prin urmare, orice produs de FVIII care ar fi administrat în asociere cu VEYVONDI ar trebui să fie un produs pur de FVIII.

Dacă ați avut în trecut probleme cu formarea unor cheaguri de sânge sau obstrucții ale vaselor (complicații tromboembolice), spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

VEYVONDI nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

VEYVONDI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

VEYVONDI este puțin probabil să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

VEYVONDI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 5,2 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon de 650 UI sau sodiu 10,4 mg în fiecare flacon de 1300 UI.

Aceasta este echivalentul a 2,2% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult cu o greutate corporală de 70 kg și o doză de 80 UI/kg greutate corporală.

Acest lucru trebuie avut în vedere dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să utilizați VEYVONDI

Tratamentul cu VEYVONDI va fi supravegheat de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu boală von Willebrand.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de VEYVONDI (în unități internaționale sau UI). Doza depinde de:

- greutatea corporală,
- locul sângerării
- intensitatea sângerării,
- starea dumneavoastră clinică,
- intervenția chirurgicală necesară
- nivelul de activitate al FVW în sânge după intervenția chirurgicală
- severitatea afecțiunii dumneavoastră

Medicul dumneavoastră vă poate face analize de sânge pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de factor von Willebrand. Acest lucru este important mai ales dacă veți suferi o intervenție chirurgicală majoră.

Tratamentul episoadelor hemoragice

Medicul dumneavoastră va calcula doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră, cât de des ar trebui să vi se administreze VEYVONDI și pentru cât timp.

Pentru sângerări minore (de exemplu, sângerări nazale, sângerări orale, menoragie), fiecare doză inițială este de 40 până la 50 UI/kg, iar pentru sângerări majore (sângerări nazale frecvente sau refractar, menoragie, sângerare gastrointestinală, traumatisme ale sistemului nervos central, hemartroză sau hemoragie traumatică), fiecare doză inițială este de 50 până la 80 UI/kg. Dozele ulterioare (conform indicațiilor clinice) sunt de 40 până la 50 UI/kg la fiecare 8 până la 24 de ore pentru sângerările minore, atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic, iar pentru sângerările majore, 40 până la 60 UI/kg timp de 2-3 zile.

Dacă simțiți că VEYVONDI nu acționează suficient de bine, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a se asigura că aveți concentrații corespunzătoare de factor von Willebrand. Dacă utilizați VEYVONDI acasă, medicul se va asigura că vi se arată cum să îl perfuzați și cât de mult să utilizați.

Prevenirea sângerării în cazul intervențiilor chirurgicale electivă

Pentru prevenirea sângerării excesive, medicul dumneavoastră va evalua concentrațiile de FVIII:C cu 3 ore înainte de intervenția chirurgicală. Dacă nivelul dumneavoastră de FVIII este necorespunzător, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză de 40-60 UI/kg VEYVONDI cu 12-24 ore înaintea intervenției chirurgicale electivă (doză preoperatorie) pentru a vă crește concentrațiile de FVIII până la nivelul țintă (0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și cel puțin 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore). Cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală, veți primi o doză de VEYVONDI, în funcție de evaluarea efectuată cu 3 ore înaintea intervenției chirurgicale. Această doză depinde de nivelurile de FVW și FVIII ale pacientului, de tipul și de severitatea sângerării anticipate.

Tratament profilactic

Doza inițială uzuală pentru profilaxia pe termen lung împotriva episoadelor de sângerare este de 40 până la 60 UI/kg, de două ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată la un maximum de 80 UI/kg, cu administrare o dată până la trei ori pe săptămână, în funcție de starea dumneavoastră și de cât de bine acționează VEYVONDI pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va calcula doza cea mai potrivită pentru dumneavoastră, cât de des trebuie să luați VEYVONDI și pentru cât timp.

Cum se administrează VEYVONDI

VEYVONDI se perfuzează, de obicei, într-o venă (intravenos) de către medicul sau asistenta dumneavoastră medicală. La sfârșitul acestui prospect, găsiți instrucțiuni detaliate privind reconstituirea și administrarea.

Utilizarea la copii și adolescenți

VEYVONDI nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Dacă utilizați mai mult VEYVONDI decât trebuie

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Dacă ați perfuzat mai mult VEYVONDI decât vi s-a recomandat, spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Există riscul apariției cheagurilor de sânge (tromboză) în cazul unei doze mari accidentale.

Dacă uitați să utilizați VEYVONDI

- Nu perfuzați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Continuați cu următoarea perfuzie conform programului și respectând sfatul medicului.

Dacă încetați să utilizați VEYVONDI

Nu încetați să utilizați VEYVONDI fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puteți avea o reacție alergică gravă la VEYVONDI.

Trebuie **să opriți perfuzarea și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți una dintre următoarele simptome precoce de reacții alergice severe:

- erupție trecătoare pe piele sau urticarie, mâncărime la nivelul întregului corp;
- senzație de apăsare în gât, dureri sau senzație de apăsare în piept,
- dificultăți de respirație, senzație de amețală, bătăi crescute ale inimii;
- amețală, greață sau leșin.

S-au raportat următoarele reacții adverse cu VEYVONDI:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- cefalee

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață
- vărsături
- furnicături sau senzație de arsură la locul perfuziei
- senzație de disconfort în piept

- amețeli
- vertij
- cheaguri de sânge
- bufeuri
- mâncărime
- tensiune arterială mare
- spasme musculare
- disgeuzie
- ritm cardiac crescut

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VEYVONDI

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiilor de carton și a flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.
- A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se păstra soluția la frigider după preparare.
- Utilizați medicamentul reconstituit în decurs de 3 ore pentru a evita riscul de contaminare microbiană, deoarece medicamentul nu conține conservanți.
- Acest medicament este destinat exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VEYVONDI

Substanța activă este vonicog alfa (factor von Willebrand recombinant uman).

VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal vonicog alfa 650 de unități internaționale (UI). După reconstituirea cu cei 5 ml de solvent furnizați, VEYVONDI conține aproximativ 130 UI/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal vonicog alfa 1300 de unități internaționale (UI). După reconstituirea cu cei 10 ml de solvent furnizați, VEYVONDI conține aproximativ 130 UI/ml vonicog alfa.

Celelalte componente sunt:

- Citrat de sodiu, glicină, trehaloză dihidrat, manitol, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Vezi pct. 2 „VEYVONDI conține sodiu”.

Cum arată VEYVONDI și conținutul ambalajului

VEYVONDI este o pulbere albă până la aproape albă. După reconstituire, când este trasă în seringă, soluția este limpede, cu aspect incolor și fără fulgi sau alte particule străine.

Fiecare ambalaj de VEYVONDI 650 UI conține:

- pulbere în flacon de sticlă cu dop de cauciuc
- 5 ml de solvent în flacon de sticlă cu dop de cauciuc
- un dispozitiv de reconstituire (Mix2Vial)

Fiecare ambalaj de VEYVONDI 1300 UI conține:

- pulbere în flacon de sticlă cu dop de cauciuc
- 10 ml de solvent în flacon de sticlă cu dop de cauciuc
- un dispozitiv de reconstituire (Mix2Vial)

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni pentru preparare și administrare

Instrucțiuni generale

Verificați data de expirare și asigurați-vă că flaconul cu pulbere de VEYVONDI și apa pentru preparate injectabile (solvent) sunt la temperatura camerei înainte de preparare. A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.

Utilizați tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plată în timpul procedurii de reconstituire. Vă spălați pe mâini și vă puneți mănuși de examinare curate (utilizarea mănușilor este opțională).

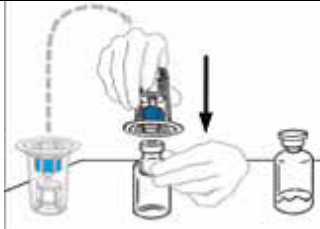
Utilizați medicamentul reconstituit (după amestecarea pulberii cu apa furnizată) cât mai curând posibil și în decurs de trei ore. Puteți păstra medicamentul reconstituit la temperatura camerei, fără să depășească 25 °C, timp de până la trei ore. Medicamentul reconstituit nu trebuie pus la frigider. Aruncați după trei ore.

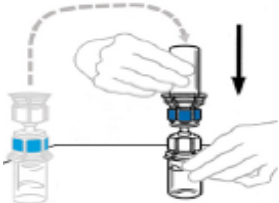
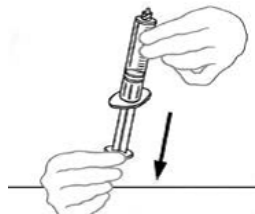
Asigurați-vă că flaconul cu pulbere de VEYVONDI și apa sterilizată pentru preparate injectabile (solvent) sunt la temperatura camerei înainte de preparare.

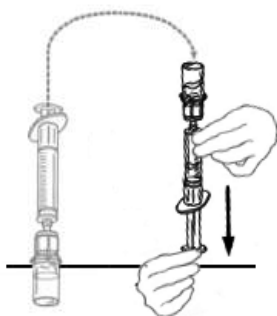
Utilizați seringi din plastic cu acest produs, deoarece proteinele din medicament au tendința de a se lipi de suprafața seringilor de sticlă.

Nu amestecați VEYVONDI cu alte medicamente, cu excepția octocog alfa (ADVATE).

Instrucțiuni pentru reconstituire

	Etape	Exemplu de imagine
1	Îndepărtați capacele protectoare de la flaconul cu pulbere de VEYVONDI și flacoanele de solvent pentru a expune centrul dopurilor de cauciuc.	
2	Dezinfectați fiecare dop cu câte un tampon steril cu alcool (sau altă soluție sterilă adecvată sugerată de medicul dumneavoastră sau de centrul de tratament pentru hemofilie) prin ștergerea dopului pentru câteva secunde. Lăsați dopurile de cauciuc să se usuce. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.	
3	Deschideți ambalajul dispozitivului Mix2Vial desfăcând complet capacul, fără a atinge interiorul ambalajului. Nu îndepărtați dispozitivul Mix2Vial din ambalaj.	Nu este cazul
4	Răsturnați ambalajul cu dispozitivul Mix2Vial cu susul în jos și puneți-l peste vârful flaconului cu solvent. Introduceți ferm vârful de plastic albastru al dispozitivului în centrul dopului flaconului cu solvent, apăsând direct în jos. Țineți ambalajul de margine și ridicați-l de pe dispozitivul Mix2Vial. Aveți grijă să nu atingeți vârful de plastic. Flaconul cu solvent are acum dispozitivul Mix2Vial conectat și este gata să fie conectat la flaconul VEYVONDI.	

5	Pentru a conecta flaconul cu solvent la flaconul VEYVONDI, rotiți flaconul cu solvent și puneți-l deasupra flaconului care conține concentratul VEYVONDI. Introduceți integral vârful de plastic transparent în dopul flaconului cu VEYVONDI, apăsând ferm direct în jos. Acest lucru trebuie făcut imediat pentru a menține lichidul fără microbi. Solventul va pătrunde în flaconul cu VEYVONDI prin vid. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. A nu se utiliza dacă vidul a fost pierdut și dacă solventul nu pătrunde în flaconul cu VEYVONDI.	
6	Răsuciți cu blândețe și continuați flacoanele conectate sau lăsați medicamentul reconstituit să se așeze timp de 5 minute, apoi rotiți cu blândețe pentru a vă asigura că pulberea este complet dizolvată. A nu se agita. Agitarea va afecta negativ medicamentul. A nu se păstra la frigider după reconstituire.	
7	Deconectați cele două componente ale Mix2Vial unul de celălalt, ținând partea din plastic transparent a dispozitivului Mix2Vial atașată la flaconul VEYVONDI cu o mână și partea albastră din plastic a dispozitivului Mix2Vial atașată la flaconul de solvent cu cealaltă mână. Rotiți partea albastră din plastic în sens invers acelor de ceasornic și trageți ușor cele două flacoane pentru a le separa. Nu atingeți capătul conectorului din plastic atașat la flaconul VEYVONDI care conține medicamentul dizolvat. Așezați flaconul cu VEYVONDI pe o suprafață plată de lucru. Aruncați flaconul cu solvent gol.	
8	Trageți aer în seringă de plastic de unică folosință goală, sterilă, trăgând înapoi pistonul. Cantitatea de aer trebuie să fie egală cu cantitatea de VEYVONDI reconstituită pe care o veți extrage din flacon.	
9	Lăsând flaconul cu VEYVONDI (care conține medicamentul dizolvat) pe suprafața de lucru plată, conectați seringă la conectorul din plastic transparent, atașând și rotind seringă în sensul acelor de ceasornic.	
10	Țineți flaconul cu o mână și utilizați cealaltă mână pentru a împinge tot aerul din seringă în flacon	

11	Răsturnați seringă conectată și flaconul cu VEYVONDI, astfel încât flaconul să fie în partea de sus. Asigurați-vă că țineți pistonul seringii apăsat. Trageți VEYVONDI în seringă, trăgând încet pistonul.	
12	Nu împingeți și trageți soluția înainte și înapoi între seringă și flacon. Acest lucru poate deteriora medicamentul. Când este gata de perfuzare, deconectați seringă rotind-o în sens invers acelor de ceasornic. Examinați vizual seringă pentru particule în suspensie; soluția din seringă trebuie să fie limpede. Dacă se văd fulgi sau particule, nu utilizați soluția și informați medicul dumneavoastră.	
13	Dacă aveți nevoie de mai mult de un flacon de VEYVONDI pentru formarea dozei: • Lăsați seringă atașată la flacon până când este pregătit un flacon suplimentar. • Utilizați etapele de reconstituire de mai sus (de la 2 până la 8) pentru a pregăti un flacon suplimentar de VEYVONDI, utilizând un dispozitiv Mix2Vial nou pentru fiecare flacon	
14	Conținutul a două flacoane poate fi tras într-o singură seringă. NOTĂ: Când împingeți aerul într-un al doilea flacon de VEYVONDI pentru a fi tras într-o seringă, poziționați flaconul și seringă conectată astfel încât flaconul să fie deasupra.	

Instrucțiuni pentru administrare

Inspectați vizual soluția preparată din seringă pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule). Nu este neobișnuit să rămână câțiva fulgi sau câteva particule în **flaconul cu medicament după reconstituire**. Filtrul inclus în dispozitivul Mix2Vial elimină particulele complet. Filtrarea nu influențează calculele dozei. **Soluția din seringă** nu trebuie utilizată dacă este tulbure sau conține fulgi sau particule după filtrare.

1. Atașați acul de perfuzie la o seringă care conține soluție VEYVONDI. Pentru confort, este preferat un set de perfuzie cu branulă (fluture). Îndreptați acul în sus și scoateți bulele de aer lovind ușor seringă cu degetul și împingând încet și cu grijă aerul din seringă și ac.
 2. Aplicați un garou și pregătiți locul de perfuzare, ștergând bine pielea cu un tampon steril cu alcool (sau altă soluție adecvată sterilă sugerată de medicul dumneavoastră sau de centrul de tratament pentru hemofilie).
 3. Introduceți acul în venă și scoateți garoul. Perfuzăți încet VEYVONDI. Nu perfuzați cu o viteză mai mare de 4 ml pe minut. Deconectați seringă goală. Dacă doza dumneavoastră necesită mai multe seringi, atașați și administrați fiecare seringă suplimentară de VEYVONDI una câte una.
- Notă:**
Nu scoateți branula decât după ce ați perfuzat toate seringile și nu atingeți portul Luer care se conectează la seringă.
Dacă a fost prescris factor VIII recombinant, administrați factorul VIII recombinant în primele 10 minute după terminarea perfuziei de VEYVONDI.

4. Scoateți acul din venă și utilizați o compresă sterilă pentru a exercita presiune asupra locului de perfuzare timp de câteva minute.

În cazul în care sunt necesare volume mari de VEYVONDI, este posibil să trageți două flacoane de VEYVONDI împreună. Conținutul fiecărui medicament VEYVONDI reconstituit poate fi tras într-o singură seringă. Totuși, în aceste cazuri, soluția inițială reconstituită nu trebuie diluată mai mult. Nu puneți la loc capacul acului. Așezați acul, seringă și flacoanele de VEYVONDI și de solvent goale într-un recipient pentru obiecte ascuțite cu pereți tari, pentru a fi eliminate corespunzător. Nu aruncați aceste articole în gunoiul menajer obișnuit.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul episoadelor hemoragice (tratament la nevoie)

Dozele și frecvența trebuie individualizate în funcție de evaluarea clinică și ținând cont de severitatea episodului hemoragic, de localizarea sângerării, antecedentele medicale ale pacientului, monitorizarea determinărilor clinice și de laborator adecvate (concentrațiile de FVW:RCo și FVIII:C).

Începerea tratamentului

VEYVONDI trebuie administrat cu factorul VIII recombinant dacă concentrația de FVIII:C este < 40%, sau dacă este necunoscută, pentru a controla sângerarea. Doza de FVIIIr trebuie calculată în funcție de diferența dintre concentrația plasmatică inițială de FVIII:C și concentrația maximă dorită de FVIII:C pentru a atinge o concentrație plasmatică corespunzătoare de FVIII:C, în funcție de recuperarea medie aproximativă de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Trebuie administrată doza completă de VEYVONDI, urmată de FVIIIr în decurs de 10 minute.

Calcularea dozei

doză VEYVONDI [UI] = doză [UI/kg] x greutate corporală [kg]

Perfuzii ulterioare

Administrați o doză ulterioară de 40 UI până la 60 UI/kg de VEYVONDI prin perfuzie la fiecare 8 până la 24 de ore conform intervalelor de administrare a dozelor din Tabelul 1, sau atâta timp cât este adecvat din punct de vedere clinic. În cazul episoadelor hemoragice majore, mențineți concentrațiile minime ale FVW:RCo peste 50% atât timp cât este necesar.

Tabelul 1. Recomandări pentru stabilirea dozelor în tratamentul hemoragiilor minore și majore

Hemoragie	Doză inițială ^a (UI FVW:RCo/kg greutate corporală)	Doză ulterioară
Minoră (de exemplu epistaxis, sângerări orale, menoragie)	40 până la 50 UI/kg	40 până la 50 UI/kg la fiecare 8 până la 24 de ore (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)
Majoră ^b (de exemplu epistaxis sever sau refractar, menoragie, sângerare gastrointestinală, traumatisme ale sistemului nervos central, hemartroză sau hemoragie traumatică)	50 până la 80 UI/kg	40 până la 60 UI/kg la fiecare 8 până la 24 de ore timp de aproximativ 2-3 zile (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)

^aDacă este administrat FVIIIr, consultați prospectul FVIIIr pentru instrucțiuni referitoare la reconstituire și administrare.

^bO sângerare ar putea fi considerată majoră dacă este necesară sau ar putea fi indicată o transfuzie de masă eritocitară sau dacă sângerarea apare într-un loc anatomic critic (de exemplu, hemoragie intracraniană sau gastrointestinală).

Prevenirea sângerării/hemoragiei și tratamentul în caz de intervenție chirurgicală electivă

Evaluați concentrația FVIII:C înainte de începerea oricărei proceduri chirurgicale. Concentrațiile țintă minime recomandate sunt de 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și în sfera orală și de 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore.

Pentru a asigura nivelurile preoperatorii endogene de FVIII de cel puțin 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și în sfera orală și de 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore, o doză de 40-60 UI/kg VEYVONDI se poate administra cu 12-24 de ore înaintea începerii intervenției chirurgicale electivă (doză preoperatorie). Cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală, pacienților trebuie să li se administreze o doză de VEYVONDI bazată pe evaluarea efectuată cu 3 ore înaintea intervenției chirurgicale. Această doză depinde de nivelurile de FVW și FVIII ale pacientului, de tipul și de severitatea sângerării.

În cazul în care concentrațiile de FVIII:C nu sunt la nivelul țintă recomandat, trebuie administrată o doză de VEYVONDI în monoterapie cu 1 oră înainte de procedură. În cazul în care concentrațiile de FVIII:C nu sunt la nivelul țintă recomandat, FVIIIr trebuie administrat concomitent cu vonicog alfa, pentru a crește nivelurile de FVW:RCo și FVIII:C. Consultați Tabelul 2 pentru concentrațiile țintă recomandate de FVIII:C.

Tabelul 2. Nivelurile plasmatice țintă maxime recomandate de FVW:RCo și FVIII:C care trebuie atinse înainte de intervenția chirurgicală pentru prevenirea sângerării excesive în timpul și după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo	Concentrația plasmatică țintă maximă FVIII:C ^a	Calculul dozei de FVWr (de administrat cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală) (UI FVW:RCo necesare)
Minoră	0,5-0,6 UI/ml	0,4 – 0,5 UI/ml	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{GC (kg)} / \text{RI}^c$
Majoră	1 UI/ml	0,80-1 UI/ml	$\Delta^b \text{FVW:RCo} \times \text{GC (kg)} / \text{RI}^c$

^a Poate fi necesară administrarea unor doze suplimentare de FVIIIr pentru a atinge concentrațiile plasmatice țintă maxime de FVIII:C. Instrucțiunile de dozare trebuie să se facă pe baza RI.

^b Δ = Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo – concentrația plasmatică inițială FVW:RCo

^c RI = Recuperare incrementală determinată pentru subiect. Dacă RI nu este disponibilă, luați în considerare o RI de 0,02 UI/ml per UI/kg.

În timpul și după intervenția chirurgicală

După inițierea procedurii chirurgicale, trebuie monitorizate nivelurile plasmatice ale FVW:RCo și FVIII:C, iar regimul de substituție intra- și postoperator trebuie individualizat în funcție de rezultatele farmacocinetice, intensitatea și durata necesității realizării hemostazei și standardele de îngrijire ale instituției. În general, frecvența administrării de VEYVONDI pentru substituția post-operatorie poate varia între de două ori pe zi până la o dată la 48 de ore. Consultați Tabelul 3 pentru recomandările de tratament pentru dozele de întreținere ulterioare.

Tabelul 3. Concentrații plasmatice țintă recomandate ale FVW:RCo și FVIII:C și durata minimă a tratamentului pentru dozele de întreținere ulterioare pentru prevenirea sângerărilor excesive după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	Concentrația plasmatică țintă minimă FVIII: RCo		Concentrația plasmatică țintă minimă FVIII:C		Durata minimă a tratamentului	Frecvența administrării
	Până la 72 ore după intervenția chirurgicală	După 72 ore de la intervenția chirurgicală	Până la 72 ore după intervenția chirurgicală	După 72 ore de la intervenția chirurgicală		
Minoră	$\geq 0,30$ UI/ml	-	$> 0,40$ UI/ml	-	48 ore	La fiecare 12-24 ore / o dată la 2 zile
Majoră	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,30$ UI/ml	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,40$ UI/ml	72 ore	La fiecare 12-24 ore / o dată la 2 zile

Tratament profilactic

Pentru inițierea profilaxiei pe termen lung împotriva sângerilor la pacienții cu BVW trebuie avută în vedere administrarea unor doze de 40 până la 60 UI/kg de VEYVONDI de două ori pe săptămână. În funcție de starea și de răspunsul clinic al pacientului, inclusiv de metroragie, pot fi necesare doze mai mari (fără a depăși 80 UI/kg) și/sau o frecvență mai crescută a administrării dozelor (până la de trei ori pe săptămână).

Numele și seria de fabricație a medicamentului

Se recomandă ferm ca, de fiecare dată când se administrează VEYVONDI unui pacient, să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.