

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 650 unidades internacionales (UI) de vonicog alfa. Tras la reconstitución con 5 ml del disolvente suministrado, VEYVONDI contiene 130 UI/ml de vonicog alfa, aproximadamente.

VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 1.300 unidades internacionales (UI) de vonicog alfa. Tras la reconstitución con los 10 ml de disolvente suministrado, VEYVONDI contiene 130 UI/ml de vonicog alfa, aproximadamente.

La actividad específica de VEYVONDI es de 110 UI de FVW:RCo/mg de proteína, aproximadamente.

La potencia del FVW (UI) se determina por medio del test de actividad del cofactor de ristocetina (FVW: RCo) de la Farmacopea Europea. La actividad del cofactor de ristocetina del factor de Von Willebrand humano recombinante se determinó en relación con el Estándar Internacional para el concentrado de factor de Von Willebrand (OMS).

El vonicog alfa es un factor de Von Willebrand humano recombinante (FVWr) purificado. Se elabora mediante tecnología de DNA recombinante (DNAr) en una línea celular de células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) sin añadir ninguna proteína exógena de origen humano ni animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

El producto contiene únicamente trazas de factor VIII humano de coagulación recombinante ($\leq 0,01$ UI de FVIII/UI de FVW: RCo), determinado mediante el ensayo cromogénico para el factor VIII (FVIII) de la Farmacopea Europea.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de polvo con 650 UI contiene 5,2 mg de sodio.
Cada vial de polvo con 1.300 UI contiene 10,4 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es un polvo liofilizado de blanco a blanquecino.
El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VEYVONDI está indicado en adultos (18 años o más) con enfermedad de Von Willebrand (EVW) cuando la desmopresina (DDAVP) en monoterapia no es eficaz o no está indicada para:

- el tratamiento de hemorragias y sangrado quirúrgico.
- la prevención de sangrado quirúrgico.

VEYVONDI no se debe utilizar en el tratamiento de la hemofilia A.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (EVW) debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Posología

La dosis y la frecuencia de administración se deben personalizar de acuerdo con el criterio clínico y en función del peso del paciente, el tipo y la intensidad de los sangrados/intervención quirúrgica y en función del control de los parámetros clínicos y analíticos pertinentes. La dosis en función del peso corporal puede requerir ajustes en los pacientes por debajo del peso normal o con sobrepeso.

En general, 1 UI/kg (FVW:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) aumenta el FVW:RCo en plasma en 0,02 UI/ml (2 %).

La hemostasia no se puede garantizar hasta que la actividad del factor VIII coagulante (FVIII:C) sea, como mínimo, de 0,4 UI/ml (≥ 40 % de la actividad normal). Dependiendo de las concentraciones de FVIII:C basales del paciente, una única perfusión de FVW_r provocará, en la mayoría de los pacientes, un aumento de más del 40 % de la actividad del FVIII:C endógeno en las 6 horas siguientes, y dicha concentración se mantendrá hasta 72 horas después de la perfusión. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y la intensidad del sangrado y de las concentraciones de FVW:RCo y FVIII:C. Si la concentración plasmática de FVIII:C basal del paciente es < 40 % o desconocida, es necesario administrar un producto de factor VIII recombinante con la primera perfusión de VEYVONDI en todas las situaciones en las que se deba obtener una corrección rápida de la hemostasia, como en el tratamiento de una hemorragia aguda, traumatismo severo o cirugía de urgencia, a fin de obtener una concentración plasmática de FVIII:C hemostática.

No obstante, cuando no sea necesario un aumento inmediato del FVIII:C o si la concentración de FVIII:C basal es suficiente para garantizar la hemostasia, el médico puede optar por omitir la administración conjunta de FVIII_r en la primera perfusión de VEYVONDI.

En caso de sangrados importantes o intervenciones de cirugía mayor que requieran perfusiones repetidas y frecuentes, se recomienda vigilar las concentraciones de FVIII:C a fin de decidir si se necesita FVIII_r para las perfusiones posteriores para evitar un aumento excesivo del FVIII:C.

Tratamiento de los sangrados (tratamiento a demanda)

Inicio del tratamiento

La primera dosis de VEYVONDI será de 40 a 80 UI/kg de peso corporal. Se deben alcanzar niveles de reposición de FVW:RCo $> 0,6$ UI/ml (60 %) y FVIII:C $> 0,4$ UI/ml (40 %). Las directrices de dosificación para el tratamiento de hemorragias menores y mayores se proporcionan en la tabla 1.

Si las concentraciones de FVIII:C son < 40 % o desconocidas, VEYVONDI se debe administrar con factor VIII recombinante a fin de evitar el sangrado. La dosis de FVIII_r se debe calcular teniendo en cuenta la diferencia entre la concentración plasmática de FVIII:C basal del paciente y la concentración máxima de FVIII:C deseada para alcanzar la concentración plasmática de FVIII:C adecuada basada en

la recuperación media aproximada de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Se debe administrar la dosis completa de VEYVONDI seguida del FVIIIr en 10 minutos.

Cálculo de la dosis:

Dosis de VEYVONDI [UI] = dosis [UI/kg] x peso [kg]

Perfusiones posteriores:

Se debe perfundir una dosis de 40 UI a 60 UI/kg de VEYVONDI cada 8-24 horas de conformidad con los intervalos de administración que figuran en la tabla 1 o siempre que sea clínicamente pertinente. En los sangrados mayores, se deben mantener las concentraciones máximas de FVW:RCo en más del 50 % durante el tiempo que se considere necesario.

Según la experiencia obtenida de estudios clínicos, una vez repuesto el FVW, las concentraciones de FVIII endógeno se mantendrán en los valores normales o prácticamente normales siempre que se siga administrando VEYVONDI.

Tabla 1
Recomendaciones de administración para el tratamiento de las hemorragias mayores y menores

Hemorragia	Dosis inicial ^a UI de FVW:RCo/kg de peso corporal)	Dosis posteriores
Menor (por ejemplo, epistaxis, sangrado de la mucosa oral, menorragia)	40 a 50 UI/kg	40 a 50 UI/kg cada 8-24 horas (o mientras se considere clínicamente necesario)
Mayor^b (por ejemplo, epistaxis intensa o resistente al tratamiento, menorragia, sangrado gastrointestinal, traumatismo del sistema nervioso central, hemartrosis o hemorragia traumática)	50 a 80 UI/kg	40 a 60 UI/kg cada 8-24 horas durante 2-3 días, de forma aproximada (o mientras se considere clínicamente necesario)

^a Si se administra FVIIIr, se deben consultar las instrucciones de reconstitución y administración en el prospecto del envase del FVIIIr.

^b Un sangrado se puede considerar mayor si es necesaria o está potencialmente indicada una transfusión de eritrocitos o si el sangrado se produce en una localización anatómica crítica (por ejemplo, una hemorragia intracraneal o gastrointestinal).

Prevención del sangrado/hemorragia y tratamiento en caso de cirugía programada

Antes de la cirugía:

En los pacientes con una concentración insuficiente de FVIII, se debe administrar una dosis de 40-60 UI/kg de VEYVONDI 12-24 horas antes de iniciar la cirugía programada (dosis preoperatoria), con el objeto de garantizar una concentración preoperatoria de FVIII endógeno de al menos 0,4 UI/ml para cirugía menor y al menos 0,8 UI/ml para cirugía mayor.

Para la prevención del sangrado excesivo en caso de cirugía programada, en las 3 horas previas al inicio de cualquier procedimiento quirúrgico, se deben analizar las concentraciones de FVIII:C. Si el valor de las concentraciones de FVIII:C es el adecuado, es decir:

- al menos 0,4 UI/ml para las intervenciones de cirugía menor y oral y
- al menos 0,8 UI/ml para las de cirugía mayor,

se debe administrar una única dosis de VEYVONDI en la hora previa a la cirugía.

Si las concentraciones de FVIII:C no se corresponden con las concentraciones objetivo recomendadas, se debe administrar en la hora previa a la intervención FVIIIr y vonicog alfa a fin de elevar el FVW:RCo y el FVIII:C. Ver **Tabla 2** para consultar las concentraciones objetivo recomendadas para

el FVIII:C. La dosis depende de las concentraciones de FVW y FVIII del paciente, del tipo y la intensidad del sangrado esperado.

Tabla 2

Concentraciones plasmáticas máximas objetivo recomendadas de FVW:RCo y FVIII:C que se deben alcanzar antes de la cirugía para la prevención del sangrado excesivo durante y después de la cirugía

Tipo de cirugía	Concentración plasmática máxima objetivo de FVW:RCo	Concentración plasmática máxima objetivo de FVIII:C ^a	Cálculo de la dosis de FVWr (a administrar en la hora previa a la cirugía) (UI de FVW:RCo necesarias)
Menor	0,50-0,60 UI/ml	0,40-0,50 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RI ^c
Mayor	1 UI/ml	0,80-1 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RI ^c

^a Puede ser necesario FVIIIr adicional para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas objetivo de FVIII:C recomendadas. La guía para la dosificación se debe basar en la RI.

^b Δ = FVW:RCo plasmático máximo objetivo – FVW:RCo plasmático basal

^c RI = recuperación incremental medida en el sujeto. Si la RI no está disponible, se debe asumir una RI de 0,02 UI/ml por UI/kg.

Durante y después de la cirugía:

Una vez iniciado el procedimiento quirúrgico, se deben controlar las concentraciones plasmáticas de FVW:RCo y FVIII:C y se debe personalizar el tratamiento de reposición intra y posoperatorio en función de los resultados farmacocinéticos, la intensidad y la duración del desafío hemostático y el tratamiento habitual del centro. En general, la frecuencia de administración de VEYVONDI reposición posoperatoria debe oscilar desde dos veces al día hasta una vez cada 48 horas. Consulte tabla 3, para recomendaciones terapéuticas para dosis de mantenimiento posteriores.

Tabla 3

Concentración plasmática mínima objetivo recomendada de FVW:RCo y FVIII:C y duración mínima del tratamiento para dosis de mantenimiento posteriores destinadas a la prevención del sangrado excesivo después de la cirugía

Tipo de cirugía	FVW:RCo Concentración plasmática mínima objetivo		FVIII:C Concentración plasmática mínima objetivo		Duración mínima del tratamiento	Frecuencia de administración
	Hasta 72 horas tras la cirugía	Una vez transcurridas 72 horas tras la cirugía	Hasta 72 horas tras la cirugía	Una vez transcurridas 72 horas tras la cirugía		
Menor	$\geq 0,30$ UI/ml	-	$> 0,40$ UI/ml	-	48 horas	Cada 12-24 horas/cada dos días
Mayor	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,30$ UI/ml	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,40$ UI/ml	72 horas	Cada 12-24 horas/cada dos días

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VEYVONDI en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

VEYVONDI se administra por vía intravenosa. El medicamento reconstituido se debe examinar visualmente antes de su administración.

La velocidad de administración debe ser lo suficientemente lenta como para garantizar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 4 ml/min. Se debe mantener bajo observación al paciente por si se produce una reacción inmediata. En caso de que se produzca alguna reacción, como taquicardia, que pueda estar relacionada con la administración del medicamento, se debe reducir la velocidad de perfusión o suspender la administración, si así lo requiere el estado clínico del paciente. Cuando se considere necesaria la administración conjunta de FVWr y FVIIIr, se pueden mezclar previamente en una única jeringa para obtener la dosis adecuada. Se puede extraer el contenido de cada vial de FVWr y FVIIIr en la misma jeringa empleando para ello un dispositivo de reconstitución sin usar diferente (ver sección 6.2 para incompatibilidades).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los pacientes con sangrado activo, se recomienda administrar un producto de FVIII conjuntamente con VEYVONDI como tratamiento de primera línea y en función de los niveles de actividad del FVIII (ver sección 4.2).

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben registrar de forma clara el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Se debe informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir, entre otros, taquicardia, opresión en el pecho, sibilancia y/o dificultad respiratoria aguda, hipotensión, urticaria generalizada, prurito, rinoconjuntivitis, angioedema, letargia, náuseas, vómitos, parestesias, inquietud, y pueden derivar en un shock anafiláctico. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

Se debe someter a los pacientes a un estrecho seguimiento y a una atenta observación por si se producen síntomas durante el periodo de perfusión. En caso de que aparezcan signos y síntomas de reacciones alérgicas intensas/severas, se debe interrumpir de inmediato la administración de VEYVONDI y aplicar el tratamiento de apoyo correspondiente.

Se deben tener a mano suficientes tratamientos y suministros médicos para utilizarlos de inmediato en caso de una posible reacción anafiláctica, en especial en el caso de pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas.

VEYVONDI contiene trazas de inmunoglobulina G (IgGMu) y de proteínas de hámster (en una cantidad inferior o igual a 2 ng/UI de VEYVONDI). Los pacientes tratados con este producto pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humanas. VEYVONDI contiene trazas de factor VIII de coagulación recombinante.

Trombosis y embolia

Existe el riesgo de que se produzcan acontecimientos trombóticos, en especial en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos de trombosis, incluidos los niveles bajos de ADAMTS13. Por lo tanto, se tiene que vigilar a los pacientes con riesgo por si presentan signos iniciales de trombosis y se deben implantar medidas de profilaxis contra tromboembolismo, de acuerdo con las recomendaciones actuales y la práctica terapéutica habitual.

En pacientes que necesiten dosis frecuentes de VEYVONDI en combinación con factor FVIII recombinante, se deben controlar las concentraciones plasmáticas para la actividad del FVIII:C a fin de evitar concentraciones plasmáticas de FVIII:C excesivas sostenidas, que pueden aumentar el riesgo de acontecimientos trombóticos.

Cualquier FVIII que se vaya a administrar en combinación con VEYVONDI debe ser un producto de FVIII puro. La combinación con un producto de FVIII que contenga FVW conllevaría un riesgo adicional de acontecimientos trombóticos.

Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)

Los pacientes con EVW, en especial los de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de Von Willebrand. Si no se obtienen las concentraciones plasmáticas de (FVW:RCo) esperadas o si no se controla el sangrado con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba apropiada para determinar la presencia de un inhibidor del factor de Von Willebrand. En pacientes con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-FVW, el tratamiento con factor de Von Willebrand podría no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Para el tratamiento de los pacientes con EVW con títulos altos de anticuerpos de unión (debido a tratamiento previo con FVWdp) puede ser necesaria una dosis más elevada a fin de subsanar el efecto de dichos anticuerpos; estos pacientes podrían ser tratados clínicamente mediante la administración de dosis más altas de vonicog alfa de acuerdo con los datos farmacocinéticos de cada paciente concreto.

Consideraciones relativas a los excipientes

Este medicamento contiene 5,2 mg de sodio por vial de 650 UI o 10,4 mg de sodio por vial de 1.300 UI. Esto equivale al 2,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto, asumiendo un peso corporal de 70 kg y una dosis de 80 UI/kg de peso corporal, lo que se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas bajas en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones entre los productos de factor de Von Willebrand humano y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizados estudios para la reproducción en animales con VEYVONDI.

Embarazo

No se dispone de experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o lactantes. Solo se debe administrar VEYVONDI a mujeres embarazadas si está claramente indicado, teniendo en cuenta que dicha administración aumenta el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos en estas pacientes.

Lactancia

Se desconoce si VEYVONDI se excreta en la leche materna. Por tanto, solo se debe administrar VEYVONDI a mujeres lactantes con deficiencia de factor de Von Willebrand si está claramente indicado. Los profesionales sanitarios deben sopesar los posibles riesgos y solo recetar VEYVONDI cuando sea necesario.

Fertilidad

No se han establecido los efectos de VEYVONDI sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VEYVONDI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con VEYVONDI se pueden presentar las siguientes reacciones adversas: reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, acontecimientos tromboembólicos, formación de inhibidores frente a EVW.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, los estudios de posautorización de seguridad o durante la experiencia poscomercialización.

Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Reacción adversa por término preferente (TP)	Categoría de frecuencia por paciente	Número y frecuencia por paciente^a (N = 80) n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	3 (3,75)
	Vértigo	Frecuente	2 (2,50)
	Disgeusia	Frecuente	1 (1,25)
	Temblor	Frecuente	1 (1,25)
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuente	1 (1,25)
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda	Frecuente	1 (1,25)
	Hipertensión	Frecuente	1 (1,25)
	Acaloramiento	Frecuente	1 (1,25)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Frecuente	3 (3,75)
	Náuseas	Frecuente	3 (3,75)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito generalizado	Frecuente	2 (2,50)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar torácico	Frecuente	1 (1,25)
	Parestesia en el lugar de perfusión	Frecuente	1 (1,25)
	Reacción relacionada con la perfusión (incluidos taquicardia, sofocos, erupción, disnea, visión borrosa)	No conocida	
Exploraciones complementarias	Inversión de la onda T del electrocardiograma	Frecuente	1 (1,25)
	Frecuencia cardiaca aumentada	Frecuente	1 (1,25)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	No conocida	

^a **Frecuencia por paciente:** número total de pacientes que presentaron el AA (relacionado y no relacionado) dividido por el número total de pacientes (N) y multiplicado por 100. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles (observada durante las actividades de farmacovigilancia).

Descripción de reacciones adversas relacionadas

En los ensayos clínicos se notificó un caso de trombosis venosa profunda (TVP) clínicamente asintomática en un paciente del estudio de cirugía que se había sometido a una sustitución total de cadera.

Además, un paciente de edad avanzada notificó de manera espontánea un caso poscomercialización de TVP.

Hipersensibilidad

Existe la posibilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de la perfusión, escalofrío, rubefacción, rinoconjuntivitis, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos, pueden evolucionar hasta anafilaxia (incluido shock).

Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, en especial los de tipo 3, pueden desarrollar muy raramente anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de Von Willebrand. En caso de aparición de dichos inhibidores, la enfermedad se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. Dichos anticuerpos se pueden producir en estrecha asociación con reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas se deben someter a pruebas y evaluaciones para detectar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Trombogenicidad

Existe el riesgo de que se produzcan acontecimientos tromboticos, en especial en los pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos, incluidos los niveles bajos de ADAMTS13. Por lo tanto, se tiene que vigilar a los pacientes con riesgo por si presentan signos iniciales de trombosis y se deben implantar medidas de profilaxis contra tromboembolismo, de acuerdo con las recomendaciones actuales y la práctica terapéutica habitual.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de VEYVONDI se evaluó en ensayos clínicos controlando la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el FVW y el FVIII, así como de anticuerpos de unión contra el FVW, la furina, la proteína de ovario de hámster chino (CHO) y la IgG de ratón. No se observó la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el FVW humano ni de anticuerpos neutralizantes contra el FVIII humano durante el tratamiento. Uno de los 80 sujetos que recibieron VEYVONDI en el periodo perioperatorio en estudios clínicos presentó anticuerpos de unión contra el FVW tras una cirugía, si bien, en su caso, no se han notificado acontecimientos adversos ni ausencia de eficacia hemostática. No se observaron anticuerpos de unión contra impurezas como la furina recombinante, la proteína de CHO o la IgG de ratón tras el tratamiento con VEYVONDI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con el factor de Von Willebrand. Se pueden producir acontecimientos tromboembólicos en caso de sobredosis importante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: factores de coagulación sanguínea: factor Von Willebrand. Código ATC: B02BD10

Mecanismo de acción

VEYVONDI es un factor de Von Willebrand humano recombinante (FVWr). VEYVONDI se comporta de la misma forma que el factor de Von Willebrand endógeno.

La administración de VEYVONDI permite corregir las anomalías hemostáticas presentadas por pacientes que padecen una deficiencia del factor de Von Willebrand (enfermedad de Von Willebrand) a dos niveles:

- VEYVONDI restablece la adherencia plaquetaria al subendotelio vascular en el lugar que ha sufrido el daño vascular (ya que se une tanto a la matriz del subendotelio vascular, es decir, al colágeno, como a la membrana plaquetaria) y recupera la hemostasia primaria, tal como demuestra el acortamiento del tiempo de sangrado. Este efecto se manifiesta de inmediato y se sabe que depende en gran medida del nivel de polimerización de la proteína.
- VEYVONDI proporciona una corrección tardía de la deficiencia de factor VIII asociada. Cuando se administra por vía intravenosa, VEYVONDI se une al factor VIII endógeno (producido normalmente por el paciente) y lo estabiliza para evitar su rápida degradación. Debido a esto, la administración de VEYVONDI restablece los valores normales de FVIII:C como efecto secundario después de la primera perfusión la administración del FVIII:C aumenta por encima del 40 % en las 6 horas siguientes y alcanza su nivel máximo en un plazo de 24 horas en la mayoría de los pacientes, dependiendo de la concentración de FVIII:C basal.

VEYVONDI es un FVWr que contiene multímeros extragrandes además de todos los multímeros que se encuentran en el plasma, puesto que no se expone a la proteólisis causada por ADAMTS13 durante el proceso de fabricación.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad clínica, la eficacia y los datos farmacocinéticos se evaluaron en tres ensayos ya finalizados (070701, 071001 y 071101), en los que participaron pacientes con EVW. Durante el desarrollo clínico, se expuso a VEYVONDI a un total de 92 pacientes únicos (80 pacientes únicos con EVW en los estudios 070701, 071001 y 071101, y 12 pacientes con hemofilia A en el estudio 071104).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con VEYVONDI en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de VEYVONDI se determinó en tres estudios clínicos mediante la evaluación de las concentraciones plasmáticas de FVW:RCo, el antígeno del factor de Von Willebrand (FVW:Ag) y la actividad de unión al colágeno del factor de Von Willebrand (FVW:CB). En los tres estudios se evaluó a los sujetos cuando no presentaban sangrado. Se observó un aumento sostenido del FVIII:C seis horas después de una perfusión única de VEYVONDI.

En la **tabla 5** se resume la FC de VEYVONDI después de la perfusión de 50 UI/kg de FVW:RCo (FC₅₀) o de 80 UI/kg de FVW:RCo (FC₈₀). La duración promedio de la perfusión fue de 16,5 minutos (DE ± 3,51 minutos) para 50 UI/kg (FC₅₀) y de 11,8 minutos (± 2,86 minutos) para 80 UI/kg de FVW:RCo (FC₈₀).

Tabla 5
Evaluación farmacocinética del FVW:RCo^f

Parámetro	FC₅₀ fase I, VEYVONDI con octocog alfa^g (estudio 070701) Media (IC del 95 %) DE	FC₅₀ fase III, VEYVONDI (estudio 071001) Media (IC del 95 %) DE	FC₈₀ fase III, VEYVONDI (estudio 071001) Media (IC del 95 %) DE	FC₅₀ cirugía, VEYVONDI (estudio 071101) Media (IC del 95 %) DE
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
IC^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
IR a 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
AUC_{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
AUC_{0-inf}/Dosis^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 (horas), ^b(dl/kg/horas), ^c([UI/dl]/[U FVW:RCo/kg]) ^d([h*UI/dl]) ^e([h*UI/dl]/[U FVW:RCo/kg])

^f (se utilizaron pruebas de FVW:RCo con diferentes intervalos de sensibilidad y funcionamiento: Fase I: prueba automatizada 0,08-1,50 UI/ml y prueba manual sensible 0,01-0,08 UI/m; Fase III: prueba automatizada 0,08-1,50 UI/ml

^g Este ensayo se ha realizado utilizando ADVATE, un factor VIII recombinante

Un análisis exploratorio de datos combinados de los estudios 070701 y 071001 indicó un tiempo medio de permanencia más largo con significación estadística (nivel 5%), una semivida terminal más larga con significación estadística (nivel 5%) y una mayor AUC_{0-inf} con significación estadística (nivel 5%) en lo que se refiere al FVW:RCo tras la administración con VEYVONDI (50 UI/kg de FVW:RCo) y la administración combinada de VEYVONDI y octocog alfa (50 UI/kg de FVW:RCo y 38,5 UI/kg de FVIIIr) que tras la administración de FVWdp y FVIII dp (50 UI/kg de FVW:RCodp y 38,5 UI/kg de FVIII dp).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han llevado a cabo investigaciones sobre carcinogenicidad, disminución de la fertilidad y desarrollo fetal. En un modelo de perfusión placentaria humana *ex vivo*, se ha demostrado que VEYVONDI no atraviesa la barrera placentaria humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Citrato de sodio

Glicina

Trehalosa dihidrato

Manitol

Polisorbato 80

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Se han realizado estudios clínicos y de compatibilidad para administrar vonicog alfa (factor de Von Willebrand humano) con octocog alfa (factor humano de coagulación) en la misma jeringa. El FVWr y el FVIIIr se pueden mezclar previamente en una única jeringa para obtener la dosis adecuada (ver sección 4.2 para consultar la forma de administración). Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Periodo de validez tras la reconstitución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 3 horas a una temperatura de 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no serán superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución

Para consultar las instrucciones de conservación del medicamento antes de la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada envase contiene:

- polvo en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de caucho de butilo
- 5 ml de disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de caucho (clorobutilo)
- un dispositivo de reconstitución (Mix2Vial)

VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada envase contiene:

- polvo en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de caucho de butilo
- 10 ml de disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de caucho (bromobutilo)
- un dispositivo de reconstitución (Mix2Vial)

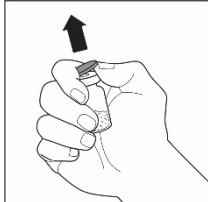
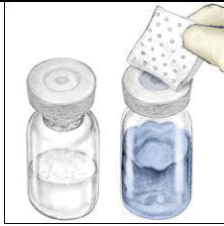
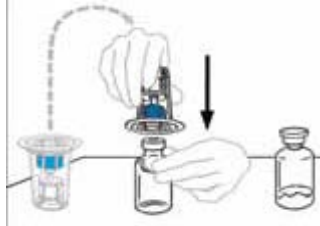
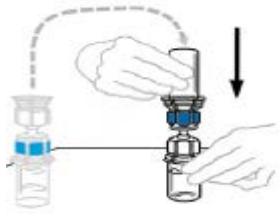
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones



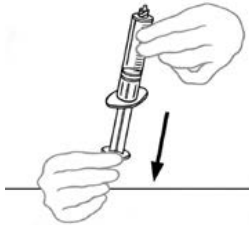

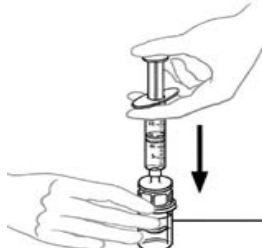
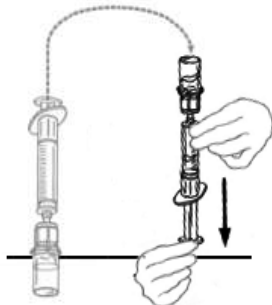
Instrucciones generales


- Comprobar la fecha de caducidad y verificar que el polvo de VEYVONDI y el agua para preparaciones inyectables (disolvente) estén a temperatura ambiente antes de la preparación. No utilizar después de la fecha de caducidad que figura en las etiquetas y la caja.
- Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana. Lavarse las manos y colocarse guantes de exploración limpios (el uso de guantes es opcional).

- Utilizar el producto reconstituido (después de mezclar el polvo con el agua suministrada) lo antes posible en un plazo no superior a tres horas. El producto reconstituido se puede guardar a temperatura ambiente que no supere los 25 °C durante un máximo de tres horas.
- Verificar que el vial de polvo de VEYVONDI y el agua esterilizada para preparaciones inyectables (disolvente) estén a temperatura ambiente antes de la preparación.
- Utilizar jeringas de plástico con este producto, ya que las proteínas que contiene tienden a adherirse a la superficie de las jeringas de cristal.
- No mezclar vonicog alfa con otros medicamentos, salvo con FVIIIr.

Instrucciones para la reconstitución y la aplicación

	Pasos	Imagen de ejemplo
1	Retirar la cápsula de cierre de los viales de polvo de VEYVONDI y de disolvente para dejar al descubierto el centro de los tapones de caucho.	
2	Desinfectar los tapones limpiando cada uno de ellos durante varios segundos con una toallita estéril con alcohol diferente (o con otra solución estéril adecuada indicada por el médico o por el centro de tratamiento de la hemofilia). Esperar a que los tapones de caucho se sequen. Colocar los viales sobre una superficie plana.	
3	Abrir el envase del dispositivo Mix2Vial retirando por completo la tapa, sin tocar el interior. No extraer el dispositivo Mix2Vial del envase.	No procede.
4	Dar la vuelta al envase con el dispositivo Mix2Vial y colocarlo sobre la parte superior del vial de disolvente. Insertar con firmeza la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del vial de disolvente presionándolo en posición recta. Sujetar el envase por el borde y extraer el dispositivo Mix2Vial, teniendo cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. Una vez hecho esto, el vial de disolvente tendrá conectado el dispositivo Mix2Vial y estará listo para conectarse al vial de VEYVONDI.	
5	Para conectar el vial de disolvente al vial de VEYVONDI, dar la vuelta al vial de disolvente y colocarlo sobre la parte superior del vial que contiene el polvo de VEYVONDI. Insertar por completo la punta de plástico transparente en el tapón del vial de VEYVONDI presionándolo con firmeza en posición recta. Esto se debe hacer de inmediato para que no entren gérmenes en el líquido. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de VEYVONDI. Comprobar que se haya transferido todo el disolvente. No utilizar si se ha perdido el vacío y el disolvente no fluye hacia el interior del vial de VEYVONDI.	

6	<p>Remover suavemente y sin interrupciones los viales conectados o esperar a que el producto reconstituido se asiente durante 5 minutos y, a continuación, remover para garantizar que el polvo se haya disuelto completamente. No agitar. Agitar podría afectar de manera negativa al producto. No refrigerar tras la reconstitución.</p>	
7	<p>Desconectar un lado del Mix2Vial del otro sosteniendo el lado de plástico transparente sujeto al vial de VEYVONDI con una mano y el lado de plástico azul sujeto al vial de disolvente con la otra mano. Girar el lado de plástico azul en sentido contrario al de las agujas del reloj y separar con suavidad los dos viales. No tocar el extremo del conector de plástico sujeto al vial de VEYVONDI que contiene el producto disuelto. Colocar el vial de VEYVONDI sobre una superficie plana. Desechar el vial de disolvente vacío.</p>	
8	<p>Introducir aire en la jeringa de plástico desechable estéril vacía tirando hacia atrás del émbolo. La cantidad de aire debe ser igual que la cantidad de VEYVONDI reconstituido que se va a extraer del vial.</p>	
9	<p>Dejar el vial de VEYVONDI (con el producto reconstituido) sobre la superficie plana y conectar la jeringa al conector de plástico transparente girando la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.</p>	
10	<p>Sostener el vial con una mano y, con la otra, introducir todo el aire de la jeringa en el vial.</p>	
11	<p>Dar la vuelta a la jeringa y al vial de VEYVONDI conectados, de forma que el vial quede encima. Mantener el émbolo de la jeringa presionado. Introducir VEYVONDI en la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás.</p>	

12	No transferir la solución de la jeringa al vial y a la inversa, ya que podría estropear el medicamento. Cuando esté listo para la perfusión, desconectar la jeringa girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj. Examinar visualmente la jeringa por si contiene partículas; la solución debe tener un aspecto transparente e incoloro. Si se observan copos o partículas, no utilizar la solución e informar al médico.	
13	<p>Si necesita más de un vial de VEYVONDI para preparar su dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dejar la jeringa sujeta al vial hasta tener preparado un vial adicional. • Seguir los pasos para la reconstitución (2 al 8) indicados anteriormente para preparar el vial adicional de VEYVONDI, utilizando un dispositivo Mix2Vial diferente para cada vial. 	
14	<p>Se puede introducir el contenido de dos viales en una misma jeringa.</p> <p>NOTA: Cuando se introduzca aire en un segundo vial de VEYVONDI para juntarlo en una jeringa, orientar el vial y la jeringa conectada con el vial encima.</p>	

Instrucciones para la administración

Antes de administrarla, examinar la solución preparada en la jeringa por si contiene partículas o ha cambiado de color (la solución debe ser transparente, incolora y no contener partículas). No es raro que queden unos pocos copos o partículas en el **vial del producto después de la reconstitución**. El filtro incluido en el dispositivo Mix2Vial retira completamente dichas partículas. El filtrado no afecta al cálculo de la dosis. **La solución de la jeringa** no se debe utilizar si está turbia o contiene copos o partículas tras el filtrado.

1. Acoplar la aguja de perfusión a una jeringa con solución de VEYVONDI. Para mayor comodidad, es preferible utilizar una aguja de palomilla. Con la aguja mirando hacia arriba, eliminar las posibles burbujas de aire dando golpecitos suaves en la jeringa con el dedo, y expulsar lenta y cuidadosamente el aire de la jeringa y la aguja.
2. Aplicar un torniquete y preparar el punto de perfusión limpiando bien la piel con una toallita estéril impregnada en alcohol (o con otra solución estéril adecuada indicada por el médico o por el centro de tratamiento de la hemofilia).
3. Introducir la aguja en la vena y soltar el torniquete. Perfundir VEYVONDI lentamente. Perfundir a una velocidad máxima de 4 ml por minuto. Desconectar la jeringa vacía. Si para su dosis se necesitan varias jeringas, acoplar y administrar una a una cada jeringa adicional de VEYVONDI.
Nota:
No extraer la palomilla hasta haber perfundido todas las jeringas y no tocar la conexión Luer que la conecta a la jeringa.
Si se ha recetado factor VIII recombinante, administrarlo en los 10 minutos siguientes a la finalización de la perfusión de VEYVONDI.
4. Extraer la aguja de la vena y presionar el lugar de perfusión con una gasa estéril durante varios minutos.

En caso de que se necesiten grandes cantidades de VEYVONDI, es posible juntar dos viales de VEYVONDI. El contenido de cada producto reconstituido de VEYVONDI se puede extraer en una única jeringa. No obstante, en ese caso, no se debe diluir de nuevo la solución de VEYVONDI reconstituida.

La solución se debe administrar lentamente por vía intravenosa (ver sección 4.2), sin superar los 4 ml/minuto.

No colocar de nuevo el tapón en la aguja. Colocar la aguja, la jeringa y los viales vacíos de VEYVONDI y de disolvente en un contenedor para objetos punzantes de paredes duras, a fin de desecharlos correctamente. No arrojar dichos artículos en la basura doméstica normal.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viena
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 agosto 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
AUSTRIA

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Viena
AUSTRIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva

información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (650 UI)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable
vonicog alfa (factor de Von Willebrand humano recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 650 UI de vonicog alfa, aprox. 130 UI/ml tras la reconstitución con 5 ml agua para preparaciones inyectables
Actividad específica: aprox. 110 UI de FVW:RCo/mg de proteína

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, glicina, trehalosa dihidrato, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial de polvo, 1 vial con disolvente (5 ml) y 1 dispositivo Mix2Vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Usar inmediatamente o en las 3 horas tras la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1298/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

VEYVONDI 650 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (1.300 UI)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable
vonicog alfa (factor de Von Willebrand humano recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 1.300 UI de vonicog alfa, aprox. 130 UI/ml tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
Actividad específica: aprox. 110 UI de FVW:RCo/mg de proteína

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, glicina, trehalosa dihidrato, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial de polvo, 1 vial con disolvente (10 ml) y 1 dispositivo Mix2Vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Usar inmediatamente o en las 3 horas tras la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1298/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VEYVONDI 1.300 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

VEYVONDI 650 UI polvo
vonicog alfa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

VEYVONDI 1.300 UI polvo
vonicog alfa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (5 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para VEYVONDI
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (10 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para VEYVONDI
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable vonico g alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es VEYVONDI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VEYVONDI
3. Cómo usar VEYVONDI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VEYVONDI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es VEYVONDI y para qué se utiliza

VEYVONDI contiene el principio activo vonico g alfa, que es un factor de Von Willebrand humano recombinante (FVWr). Se comporta de la misma forma que el factor de Von Willebrand (FVW) natural humano en el organismo. El FVW es la molécula que transporta el factor VIII de coagulación e interviene en la coagulación de la sangre haciendo que las plaquetas se peguen a las heridas y ayuden, de ese modo, a formar un coágulo de sangre. La falta de FVW aumenta la tendencia al sangrado.

VEYVONDI se utiliza para tratar y controlar los sangrados y para prevenir el sangrado durante la cirugía en pacientes adultos (18 años o más) con enfermedad de Von Willebrand. Se emplea cuando el tratamiento con otro medicamento, la desmopresina, no es eficaz o no se puede administrar.

La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la falta o por una cantidad insuficiente de factor de Von Willebrand. En los pacientes con esta enfermedad la sangre no se coagula con normalidad, lo que conlleva la prolongación del tiempo de sangrado. La administración de factor de Von Willebrand (FVW) permite corregir la deficiencia de este factor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VEYVONDI

No use VEYVONDI

- si es alérgico al vonico g alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster.

Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar VEYVONDI.

Existe un riesgo bajo de que pueda experimentar una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica intensa y repentina) a VEYVONDI. Su médico debe informarle de los signos iniciales de las reacciones alérgicas intensas, como el aumento de la frecuencia cardiaca, erupción, habón urticarial, ronchas, escozor generalizado, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, sibilancia, opresión en el pecho, latido cardiaco rápido, congestión nasal, ojos enrojecidos, sensación general de malestar y mareo. Estos podrían ser síntomas iniciales de una reacción de hipersensibilidad. **Si aparece alguno de estos síntomas, detenga la perfusión inmediatamente y contacte con su médico. En caso de síntomas intensos, como la dificultad para respirar y el mareo, es necesario aplicar rápidamente un tratamiento de urgencia.**

Pacientes que desarrollan inhibidores

En algunos pacientes que reciben el medicamento se pueden formar inhibidores (anticuerpos) contra el FVW. Estos inhibidores, en especial en grandes cantidades, pueden impedir que el tratamiento actúe de manera correcta. Se le controlará de manera cuidadosa por si existe la posibilidad de que haya desarrollado dichos inhibidores.

- Si su sangrado no se controla con VEYVONDI, informe a su médico inmediatamente.

Si su FVW o factor FVIII en plasma no alcanza las concentraciones esperadas con VEYVONDI de acuerdo con los resultados de las pruebas indicadas por su médico o si el sangrado no se controla de forma satisfactoria, se podría deber a la presencia de anticuerpos contra el FVW o el factor VIII. Su médico lo comprobará. Podría necesitar una dosis mayor de VEYVONDI o una dosis mayor de factor VIII o incluso un medicamento diferente para controlar los sangrados. No aumente la dosis total de VEYVONDI para controlar el sangrado sin consultar a su médico.

Si le han tratado previamente con concentrados de FVW derivado de plasma, es posible que su respuesta a VEYVONDI sea menor debido a la presencia de anticuerpos. Su médico puede ajustar la dosis de acuerdo con los resultados de sus análisis.

Tromboembolismo y embolia

Existe el riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos si presenta factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. Por tanto, su médico le vigilará para detectar signos iniciales de trombosis. Los productos de FVIII pueden contener diferentes cantidades de FVW. Por lo tanto, cualquier producto de FVIII que se vaya a administrar en combinación con VEYVONDI debe ser un producto de FVIII puro.

Si ha tenido problemas anteriormente con coágulos de sangre u oclusión de los vasos (complicaciones tromboembólicas), informe a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

El uso de VEYVONDI no está autorizado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y VEYVONDI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que VEYVONDI afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VEYVONDI contiene sodio

Este medicamento contiene 5,2 mg de sodio por vial de 650 UI o 10,4 mg de sodio por vial de 1.300 UI.

Esto equivale al 2,2 % de la ingesta máxima diaria recomendada para un adulto, asumiendo un peso corporal de 70 kg y una dosis de 80 UI/kg de peso corporal,

Esto se debe tener en cuenta si lleva una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar VEYVONDI

Su tratamiento con VEYVONDI será supervisado por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con enfermedad de Von Willebrand.

Su médico calculará su dosis de VEYVONDI (en unidades internacionales o UI). La dosis depende de:

- su peso corporal,
- el lugar del sangrado,
- la intensidad del sangrado,
- su estado clínico,
- la cirugía necesaria,
- los niveles de actividad del FVW que tenga en la sangre después de la cirugía,
- la gravedad de su enfermedad.

Su médico puede analizar su sangre para asegurarse de que tiene niveles satisfactorios de factor de Von Willebrand. Esto es especialmente importante si se va a someter a cirugía mayor.

Tratamiento de los sangrados:

Su médico calculará la dosis más adecuada para usted, la frecuencia con la que debe recibir VEYVONDI y la duración.

Para hemorragias menores (por ejemplo, sangrado de nariz, sangrado oral, menorragia), cada dosis inicial oscilará en general entre 40 y 50 UI/kg y para hemorragias mayores (por ejemplo, sangrado de nariz intenso o resistente al tratamiento, menorragia, sangrado gastrointestinal, traumatismo del sistema nervioso central, hemartrosis o hemorragia traumática), cada dosis inicial oscilará entre 50 y 80 UI/kg. Las dosis siguientes (siempre que sea clínicamente necesario) oscilarán entre 40 y 50 UI/kg cada 8 a 24 horas para hemorragias menores siempre que sea clínicamente necesario y para hemorragias mayores entre 40 y 60 UI/kg durante 2-3 días, aproximadamente.

Si siente que VEYVONDI no produce el efecto deseado, hable con su médico. Su médico le realizará pruebas para asegurarse de que tiene niveles satisfactorios de factor de Von Willebrand. Si se autoadministra VEYVONDI, su médico se asegurará de que le indiquen cómo perfundirlo y qué cantidad usar.

Prevención del sangrado en caso de cirugía programada

Para la prevención del sangrado excesivo, su médico analizará las concentraciones de FVIII:C en las 3 horas previas a una cirugía. Si la concentración de FVIII no es la adecuada, su médico podrá administrarle una dosis de 40-60 UI/kg de VEYVONDI entre 12 y 24 horas (dosis preoperatoria) antes del inicio de la cirugía programada con objeto de aumentar las concentraciones de FVIII hasta el nivel deseado (0,4 UI/ml para las intervenciones de cirugía menor y al menos 0,8 UI/ml para las de cirugía mayor). En la hora previa a la cirugía, recibirá una dosis de VEYVONDI basada en la evaluación realizada 3 horas antes de la cirugía. La dosis depende de las concentraciones de FVW y FVIII del paciente y del tipo y la intensidad del sangrado esperado.

Cómo se administra VEYVONDI

Normalmente, el médico o enfermero perfunde VEYVONDI en una vena (vía intravenosa). Al final de este prospecto se proporcionan instrucciones detalladas para la reconstitución y administración.

Uso en niños y adolescentes

El uso de VEYVONDI no está autorizado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Si usa más VEYVONDI del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Si perfunde más VEYVONDI del recomendado, informe a su médico lo antes posible. La administración accidental de una dosis elevada podría conllevar el riesgo de formación de coágulos de sangre (trombosis).

Si olvidó usar VEYVONDI

- No perfunda una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Realice la siguiente perfusión según lo programado y continúe como le indique su médico.

Si interrumpe el tratamiento con VEYVONDI

No interrumpa el tratamiento con VEYVONDI sin consultar a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede sufrir una reacción alérgica grave a VEYVONDI.

Debe **detener la perfusión y contactar con su médico inmediatamente** si presenta alguno de los siguientes síntomas iniciales de reacciones alérgicas intensas:

- erupción o habón urticarial, escozor en todo el cuerpo,
- opresión en la garganta, dolor torácico u opresión en el pecho,
- dificultad para respirar, mareo, aumento de la frecuencia cardíaca,
- mareo, náuseas o desfallecimiento.

Los efectos adversos que se han notificado con VEYVONDI y que se pueden producir con frecuencia (hasta en 1 de cada 10 pacientes) son: náuseas, vómitos, cosquilleo o escozor en la zona de perfusión, malestar torácico, mareo, vértigo, coágulos de sangre, sofocos, picazón, presión arterial alta, sacudidas musculares, sabor inusual, aumento de la frecuencia cardíaca.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de VEYVONDI

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar el vial de polvo a temperatura superior a 30 °C.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No refrigerar la solución una vez preparada.
- El producto no contiene conservantes, por lo que una vez reconstituido se debe usar en las 3 horas siguientes para evitar el riesgo de contaminación microbiana.
- Este producto es para un solo uso. Desechar de forma adecuada la solución sin usar.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VEYVONDI

El principio activo es vonicog alfa (factor de Von Willebrand humano recombinante):

VEYVONDI 650 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 650 unidades internacionales (UI) de vonicog alfa.

Tras la reconstitución con 5 ml de disolvente, VEYVONDI contiene 130 UI/ml de vonicog alfa, aproximadamente.

VEYVONDI 1.300 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 1.300 unidades internacionales (UI) de vonicog alfa.

Tras la reconstitución con 10 ml de disolvente, VEYVONDI contiene 130 UI/ml de vonicog alfa, aproximadamente.

Los demás componentes son:

- Citrato de sodio, glicina, trehalosa dihidrato, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
- Ver sección 2 "VEYVONDI contiene sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

VEYVONDI es un polvo entre blanco y blanquecino. Tras la reconstitución, cuando se introduce en la jeringa, la solución tiene un aspecto transparente e incoloro y no contiene copos ni otras partículas extrañas.

Cada envase de VEYVONDI 650 UI contiene:

- polvo en un vial de vidrio con tapón de caucho
- 5 ml de disolvente en un vial de vidrio con tapón de caucho
- un dispositivo de reconstitución (Mix2Vial)

Cada envase de VEYVONDI 1.300 UI contiene:

- polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de caucho de butilo
- 10 ml de disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de caucho (bromobutilo)
- un dispositivo de reconstitución (Mix2Vial)

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viena
Austria
Tel: +44(0)1256 894 959
Correo electrónico: medinfoEMEA@shire.com

Responsable de la fabricación

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Viena
Austria

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones para la preparación y administración

Instrucciones generales

Comprobar la fecha de caducidad y verificar que el polvo de VEYVONDI y el agua para preparaciones inyectables (disolvente) estén a temperatura ambiente antes de la preparación. No utilizar después de la fecha de caducidad que figura en las etiquetas y la caja.

Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana. Lavarse las manos y colocarse guantes de exploración limpios (el uso de guantes es opcional).

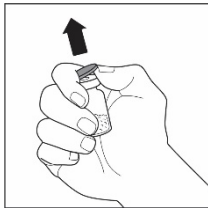
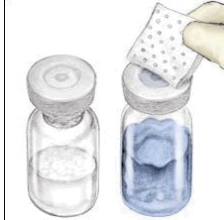
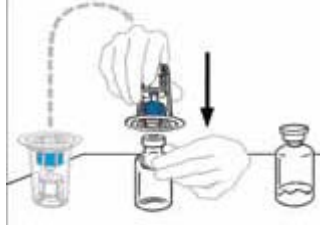
Utilizar el producto reconstituido (después de mezclar el polvo con el agua suministrada) lo antes posible en un plazo no superior a tres horas. El producto reconstituido se puede guardar a temperatura ambiente que no supere los 25 °C durante un máximo de tres horas. El producto reconstituido no debe refrigerarse. Desechar a las tres horas.

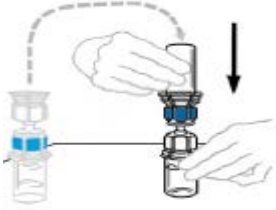


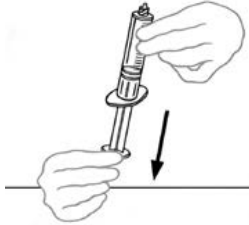

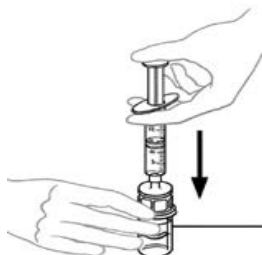
Verificar que el vial de polvo de VEYVONDI y el agua esterilizada para preparaciones inyectables (disolvente) estén a temperatura ambiente antes de la preparación.

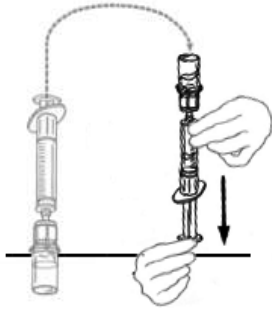

Utilizar jeringas de plástico con este producto, ya que las proteínas que contiene tienden a adherirse a la superficie de las jeringas de cristal.

No mezclar VEYVONDI con otros medicamentos salvo con FVIIIr.

Instrucciones para la reconstitución

	Pasos	Imagen de ejemplo
1	Retirar la cápsula de cierre de los viales de polvo de VEYVONDI y de disolvente para dejar al descubierto el centro de los tapones de caucho.	
2	Desinfectar los tapones limpiando cada uno de ellos durante varios segundos con una toallita estéril con alcohol diferente (o con otra solución estéril adecuada indicada por el médico o por el centro de tratamiento de la hemofilia). Esperar a que los tapones de caucho se sequen. Colocar los viales sobre una superficie plana.	
3	Abrir el envase del dispositivo Mix2Vial retirando por completo la tapa, sin tocar el interior. No extraer el dispositivo Mix2Vial del envase.	No procede.
4	Dar la vuelta al envase con el dispositivo Mix2Vial y colocarlo sobre la parte superior del vial de disolvente. Insertar con firmeza la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del vial de disolvente presionándolo en posición recta. Sujetar el envase por el borde y extraer el dispositivo Mix2Vial, teniendo cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. Una vez hecho esto, el vial de disolvente tendrá conectado el dispositivo Mix2Vial y estará listo para conectarse al vial de VEYVONDI.	

5	<p>Para conectar el vial de disolvente al vial de VEYVONDI, dar la vuelta al vial de disolvente y colocarlo sobre la parte superior del vial que contiene el concentrado de VEYVONDI. Insertar por completo la punta de plástico transparente en el tapón del vial de VEYVONDI presionándolo con firmeza en posición recta. Esto se debe hacer de inmediato para que no entren gérmenes en el líquido. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de VEYVONDI. Comprobar que se haya transferido todo el disolvente. No utilizar si se ha perdido el vacío y el disolvente no fluye hacia el interior del vial de VEYVONDI.</p>	
6	<p>Remover suavemente y sin interrupciones los viales conectados o esperar a que el producto reconstituido se asiente durante 5 minutos y, a continuación, remover para garantizar que el polvo se haya disuelto completamente. No agitar. Agitar podría afectar de manera negativa al producto. No refrigerar tras la reconstitución.</p>	
7	<p>Desconectar un lado del Mix2Vial del otro sosteniendo el lado de plástico transparente sujeto al vial de VEYVONDI con una mano y el lado de plástico azul sujeto al vial de disolvente con la otra mano. Girar el lado de plástico azul en sentido contrario al de las agujas del reloj y separar con suavidad los dos viales. No tocar el extremo del conector de plástico sujeto al vial de VEYVONDI que contiene el producto disuelto. Colocar el vial de VEYVONDI sobre una superficie plana. Desechar el vial de disolvente vacío.</p>	
8	<p>Introducir aire en la jeringa de plástico desechable estéril vacía tirando hacia atrás del émbolo. La cantidad de aire debe ser igual que la cantidad de VEYVONDI reconstituido que se va a extraer del vial.</p>	
9	<p>Dejar el vial de VEYVONDI (con el producto disuelto) sobre la superficie plana y conectar la jeringa al conector de plástico transparente girando la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.</p>	
10	<p>Sostener el vial con una mano y, con la otra, introducir todo el aire de la jeringa en el vial.</p>	

11	Dar la vuelta a la jeringa y al vial de VEYVONDI conectados, de forma que el vial quede encima. Mantener el émbolo de la jeringa presionado. Introducir VEYVONDI en la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás.	
12	No transferir la solución de la jeringa al vial y a la inversa, ya que podría estropear el medicamento. Cuando esté listo para la perfusión, desconectar la jeringa girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj. Examinar visualmente la jeringa por si contiene partículas; la solución que contiene la jeringa debe tener un aspecto transparente. Si se observan copos o partículas, no utilizar la solución e informar al médico.	
13	Si necesita más de un vial de VEYVONDI para preparar su dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Dejar la jeringa sujeta al vial hasta tener preparado un vial adicional. • Seguir los pasos para la reconstitución (2 al 8) indicados anteriormente para preparar el vial adicional de VEYVONDI, utilizando un Mix2Vial diferente para cada vial. 	
14	Se puede introducir el contenido de dos viales en una misma jeringa. NOTA: Cuando se introduzca aire en un segundo vial de VEYVONDI para juntarlo en una jeringa, colocar el vial y la jeringa conectada de forma que el vial quede encima.	

Instrucciones para la administración

Antes de administrarla, examinar la solución preparada en la jeringa por si contiene partículas o ha cambiado de color (la solución debe ser transparente, incolora y no contener partículas). No es raro que queden unos pocos copos o partículas en el **vial del producto después de la reconstitución**. El filtro incluido en el dispositivo Mix2Vial retira completamente dichas partículas. El filtrado no afecta al cálculo de la dosis. **La solución de la jeringa** no se debe utilizar si está turbia o contiene copos o partículas tras el filtrado.

1. Acoplar la aguja de perfusión a una jeringa con solución de VEYVONDI. Para mayor comodidad, es preferible utilizar una aguja de palomilla. Con la aguja mirando hacia arriba, eliminar las posibles burbujas de aire dando golpecitos suaves en la jeringa con el dedo, y expulsar lenta y cuidadosamente el aire de la jeringa y la aguja.
2. Aplicar un torniquete y preparar el punto de perfusión limpiando bien la piel con una toallita estéril impregnada en alcohol (o con otra solución estéril adecuada indicada por el médico o por el centro de tratamiento de la hemofilia).
3. Introducir la aguja en la vena y soltar el torniquete. Perfundir VEYVONDI lentamente. Perfundir a una velocidad máxima de 4 ml por minuto. Desconectar la jeringa vacía. Si para su dosis se necesitan varias jeringas, acoplar y administrar una a una cada jeringa adicional de VEYVONDI.

Nota:

No extraer la palomilla hasta haber perfundido todas las jeringas y no tocar la conexión Luer que la conecta a la jeringa.

Si se ha recetado factor VIII recombinante, administrarlo en los 10 minutos siguientes a la finalización de la perfusión de VEYVONDI.

4. Extraer la aguja de la vena y presionar el lugar de perfusión con una gasa estéril durante varios minutos.

En caso de que se necesiten grandes cantidades de VEYVONDI, es posible juntar dos viales de VEYVONDI. El contenido de cada producto reconstituido de VEYVONDI se puede extraer en una única jeringa. No obstante, en ese caso, no se debe diluir de nuevo la solución reconstituida. No colocar de nuevo el tapón en la aguja. Colocar la aguja, la jeringa y los viales vacíos de VEYVONDI y de disolvente en un contenedor para objetos punzantes de paredes duras, a fin de desecharlos correctamente. No arrojar dichos artículos en la basura doméstica normal.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento de los sangrados (tratamiento a demanda)

La dosis y la frecuencia de administración se deben personalizar de acuerdo con el criterio clínico y en función de la gravedad de los sangrados, la localización de los sangrados, los antecedentes médicos del paciente, y del control de los parámetros clínicos y analíticos pertinentes (las concentraciones tanto de FVW:RCo como de FVIII:C).

Inicio del tratamiento

Si las concentraciones de FVIII:C son < 40 % o desconocidas, VEYVONDI se debe administrar con factor VIII recombinante a fin de evitar el sangrado. La dosis de FVIIIr se debe calcular teniendo en cuenta la diferencia entre la concentración plasmática de FVIII:C basal del paciente y la concentración máxima de FVIII:C deseada para alcanzar la concentración plasmática de FVIII:C adecuada basada en la recuperación media aproximada de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Se debe administrar la dosis completa de VEYVONDI seguida del FVIIIr en 10 minutos.

Cálculo de la dosis

Dosis de VEYVONDI [UI] = dosis [UI/kg] x peso [kg]

Perfusiones posteriores

Perfundir una dosis de 40 UI a 60 UI/kg de VEYVONDI cada 8-24 horas de conformidad con los intervalos de administración que figuran en la tabla 1 o siempre que sea clínicamente necesario. En los sangrados mayores, se deben mantener las concentraciones máximas de FVW:RCo en más del 50 % durante el tiempo que se considere necesario.

Tabla 1

Recomendaciones de administración para el tratamiento de las hemorragias mayores y menores

Hemorragia	Dosis inicial^a UI de FVW:RCo/kg de peso corporal)	Dosis posteriores
Menor (por ejemplo, epistaxis, sangrado de la mucosa oral, menorragia)	40 a 50 UI/kg	40 a 50 UI/kg cada 8-24 horas (o mientras se considere clínicamente necesario)
Mayor^b (por ejemplo, epistaxis intensa o resistente al tratamiento, menorragia, sangrado gastrointestinal, traumatismo del sistema nervioso central, hemartrosis o hemorragia traumática)	50 a 80 UI/kg	40 a 60 UI/kg cada 8-24 horas durante 2-3 días de forma aproximada (o mientras se considere clínicamente necesario)

^a Si se administra FVIIIr, se deben consultar las instrucciones de reconstitución y administración en el prospecto del envase del FVIIIr.

^b Un sangrado se puede considerar mayor si es necesaria o está potencialmente indicada una transfusión de eritrocitos o si el sangrado se produce en una localización anatómica crítica (por ejemplo, una hemorragia intracraneal o gastrointestinal).

Prevención del sangrado/hemorragia y tratamiento en caso de cirugía programada

Antes de iniciar cualquier procedimiento quirúrgico, se deben evaluar las concentraciones de FVIII:C. Las concentraciones objetivo mínimas recomendadas son 0,4 UI/ml para las intervenciones de cirugía menor y oral, y de 0,8 UI/ml para las de cirugía mayor.

Para garantizar concentraciones preoperatorias de FVIII endógeno de al menos 0,4 UI/ml para las intervenciones de cirugía menor y oral, y de 0,8 UI/ml para las de cirugía mayor, se podrá administrar

una dosis de 40-60 UI/kg de VEYVONDI 12-24 horas (dosis preoperatoria) antes del inicio de la cirugía programada. En la hora previa a la cirugía, los pacientes deben recibir una dosis de VEYVONDI basada en la evaluación realizada 3 horas antes de la cirugía. La dosis depende de las concentraciones de FVW y FVIII del paciente y del tipo y la gravedad del sangrado.

Si las concentraciones de FVIII:C no se corresponden con las concentraciones objetivo recomendadas, se debe administrar una dosis de VEYVONDI como producto único en la hora previa al procedimiento. Si las concentraciones de FVW:C no se corresponden con las concentraciones objetivo recomendadas, se debe administrar FVIIIr y vonicog alfa a fin de elevar el FVW:RCo y el FVIII:C. Ver (tabla 2) para consultar las concentraciones objetivo recomendadas para el FVIII:C.

Tabla 2
Concentraciones objetivo de FVW:RCo y FVIII:C
Concentraciones plasmáticas máximas objetivo de FVW:RCo y FVIII:C
recomendadas antes de la cirugía para la prevención del sangrado excesivo durante y después
de la cirugía

Tipo de cirugía	Concentración plasmática máxima objetivo de FVW:RCo	Concentración plasmática máxima objetivo de FVIII:C ^a	Cálculo de la dosis de FVW _r (que debe se administrar en la hora previa a la cirugía) (UI de FVW:RCo necesarias)
Menor	0,5-0,6 UI/ml	0,4-0,5 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RI ^c
Mayor	1 UI/ml	0,80-1 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RI ^c

^a Puede ser necesario FVIIIr adicional para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas objetivo de FVIII:C recomendadas. La guía para la dosificación se debe basar en la RI.

^b Δ = FVW:RCo plasmático máximo objetivo – FVW:RCo plasmático basal

^c RI = recuperación incremental medida en el sujeto. Si la RI no está disponible, se debe asumir una RI de 0,02 UI/ml por UI/kg.

Durante y después de la cirugía

Una vez iniciado el procedimiento quirúrgico, se deben controlar las concentraciones plasmáticas de FVW:RCo y FVIII:C y se debe personalizar el tratamiento de reposición intra y posoperatorio en función de los resultados farmacocinéticos, la intensidad y la duración del desafío hemostático y el tratamiento habitual del centro. En general, la frecuencia de administración de VEYVONDI reposición posoperatoria debe oscilar desde dos veces al día hasta una vez cada 48 horas. Consulte tabla 3, para recomendaciones terapéuticas para dosis de mantenimiento posteriores.

Tabla 3
Concentración plasmática mínima objetivo recomendada de FVW:RCo y FVIII:C y duración
mínima del tratamiento para dosis de mantenimiento posteriores destinadas a la prevención del
sangrado excesivo después de la cirugía

Tipo de cirugía	FVW:RCo Concentración plasmática mínima objetivo		FVIII:C Concentración plasmática mínima objetivo		Duración mínima del tratamiento	Frecuencia de la administración
	Hasta 72 horas tras la cirugía	Una vez transcurridas 72 horas tras la cirugía	Hasta 72 horas tras la cirugía	Una vez transcurridas 72 horas tras la cirugía		
Menor	≥ 0,30 UI/ml	-	> 0,40 UI/ml	-	48 horas	Cada 12-24 horas/cada dos días
Mayor	> 0,50 UI/ml	> 0,30 UI/ml	> 0,50 UI/ml	> 0,40 UI/ml	72 horas	Cada 12-24 horas/cada dos días

Nombre y número de lote del medicamento

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre VEYVONDI a un paciente, para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.