

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável  
VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 650 Unidades Internacionais (UI) de vonicog alfa.

Após a reconstituição com os 5 ml de solvente fornecido, VEYVONDI contém aproximadamente 130 UI/ml de vonicog alfa.

### VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 1300 Unidades Internacionais (UI) de vonicog alfa.

Após a reconstituição com os 10 ml de solvente fornecido, VEYVONDI contém aproximadamente 130 UI/ml de vonicog alfa.

A atividade específica de VEYVONDI é, aproximadamente, 110 UI de FVW:CoR/mg de proteína. A potência do FVW (UI) é medida através do ensaio da atividade do cofator da ristocetina da Farmacopeia Europeia (FVW:CoR). A atividade do cofator da ristocetina do fator de von Willebrand recombinante humano foi determinada em comparação com o Padrão Internacional para concentrados do fator de von Willebrand (OMS).

Vonicog alfa é um fator de von Willebrand recombinante humano purificado (rFVW). É produzido por tecnologia de ADN recombinante (rADN) na linha celular de ovário de hamster chinês (CHO) sem adição de qualquer proteína exógena de origem humana ou animal durante o processo de cultura celular, purificação ou formulação final.

O medicamento contém apenas vestígios do fator VIII de coagulação recombinante humano ( $\leq 0,01$  UI de FVIII/UI de FVW:CoR), conforme determinado usando o ensaio cromogénico da Farmacopeia Europeia para o fator VIII (FVIII).

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis com pó de 650 UI contém 5,2 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis com pó de 1300 UI contém 10,4 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é liofilizado e apresenta cor branca ou esbranquiçada.

O solvente é uma solução transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento de hemorragias ou sangramento cirúrgico em adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença de von Willebrand (DVW), quando o tratamento com desmopressina (DDAVP) em monoterapia é ineficaz ou contraindicado.

VEYVONDI não deve ser utilizado no tratamento da hemofilia A.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento da doença de von Willebrand (DVW) deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios hemostáticos.

#### Posologia

A dose e a frequência da administração devem ser estabelecidas individualmente de acordo com a avaliação clínica, com base no peso do doente, no tipo e gravidade dos episódios hemorrágicos/intervenção cirúrgica, e com base na monitorização de parâmetros clínicos e laboratoriais adequados. No caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso, poderá ser necessário ajustar as doses com base no peso corporal.

De um modo geral, 1 UI/kg (FVW:CoR/VEYVONDI/vonicog alfa) aumenta os níveis plasmáticos de FVW:CoR em 0,02 UI/ml (2 %).

Não é possível assegurar a hemóstase até a atividade coagulante do fator VIII (FVIII:C) ser de, pelo menos, 0,4 UI/ml ( $\geq 40\%$  da atividade normal). Dependendo dos níveis iniciais de FVIII:C do doente, uma única perfusão de rFVW resultará, na maioria dos doentes, num aumento da atividade FVIII:C endógena acima dos 40% no prazo de 6 horas e na manutenção deste nível até 72 horas após a perfusão. A dose e a duração do tratamento dependem do estado clínico do doente, do tipo e gravidade da hemorragia e dos níveis de FVW:CoR e de FVIII:C. Se o nível plasmático inicial de FVIII:C do doente for  $< 40\%$  ou desconhecido, assim como em todas as situações em que seja necessário obter rapidamente uma correção da hemóstase, tal como no tratamento de hemorragia aguda, traumatismo grave ou cirurgia de urgência, é necessário administrar um produto de fator VIII recombinante em conjunto com a primeira perfusão de VEYVONDI, de modo a atingir um nível plasmático de FVIII:C hemostático.

No entanto, se não for necessário elevar o nível de FVIII:C imediatamente, ou se o nível inicial de FVIII:C for suficiente para assegurar a hemóstase, o médico poderá decidir omitir a administração concomitante de rFVIII durante a primeira perfusão de VEYVONDI.

No caso de grandes hemorragias ou de grandes cirurgias com necessidade de perfusões repetidas e frequentes, a monitorização dos níveis de FVIII:C é recomendada para decidir se é necessário administrar rFVIII em perfusões subsequentes, de modo a evitar uma elevação excessiva de FVIII:C.

*Tratamento de episódios hemorrágicos (tratamento mediante necessidade)*

#### Início do tratamento

A primeira dose de VEYVONDI deve ser de 40 a 80 UI/kg de peso corporal. Devem obter-se níveis de substituição de FVW:CoR  $> 0,6$  UI/ml (60%) e de FVIII:C  $> 0,4$  UI/ml (40%). A Tabela 1 contém orientações posológicas para o tratamento de pequenas e grandes hemorragias.

VEYVONDI deve ser administrado com fator VIII recombinante se os níveis de FVIII:C forem  $< 40\%$  ou desconhecidos, de modo a controlar a hemorragia. A dose de rFVIII deve ser calculada de acordo com a diferença entre o nível plasmático inicial de FVIII:C do doente e o nível máximo de FVIII:C pretendido para obter um nível plasmático de FVIII:C adequado, com base na recuperação média

aproximada de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). A dose completa de VEYVONDI deve ser administrada, seguida de rFVIII no prazo de 10 minutos.

#### Cálculo da dose

Dose de VEYVONDI [UI] = dose [UI/kg] x peso corporal [kg]

#### Perfusões subsequentes

Deve ser realizada a perfusão de uma dose subsequente de 40 UI a 60 UI/kg de VEYVONDI a cada 8 a 24 horas, de acordo com os intervalos posológicos indicados na Tabela 1, ou durante o período clinicamente adequado. Para grandes episódios hemorrágicos, manter níveis mínimos de FVW:CoR superiores a 50% durante o período que se considerar necessário.

Com base na experiência obtida nos ensaios clínicos, após a substituição do FVW, os níveis de FVIII endógeno permanecerão normais ou próximos do normal enquanto VEYVONDI continuar a ser administrado.

**Tabela 1. Recomendações posológicas para o tratamento de pequenas e grandes hemorragias**

<b>Hemorragia</b>	<b>Dose inicial<sup>a</sup> (UI de FVW:CoR/kg de peso corporal)</b>	<b>Dose subsequente</b>
<b>Menor</b> (p. ex., epistaxe, hemorragia bucal, menorragia)	40 a 50 UI/kg	40 a 50 UI/kg a cada 8 a 24 horas (ou durante o período que se considerar clinicamente adequado)
<b>Grande<sup>b</sup></b> (p. ex., epistaxe grave ou refratária, menorragia, hemorragia gastrointestinal, traumatismo do sistema nervoso central, hemartrose ou hemorragia traumática)	50 a 80 UI/kg	40 a 60 UI/kg a cada 8 a 24 horas durante aproximadamente 2 a 3 dias (ou durante o período que se considerar clinicamente adequado)

<sup>a</sup> Se for efetuada a administração de rFVIII, consultar o folheto informativo do medicamento de rFVIII para obter instruções relativas à reconstituição e administração.

<sup>b</sup> Uma hemorragia pode ser considerada grande se for necessária ou potencialmente indicada uma transfusão de eritrócitos ou se ocorrer uma hemorragia num local anatómico crítico (p. ex., hemorragia intracraniana ou hemorragia gastrointestinal).

#### *Prevenção de hemorragias e tratamento em caso de cirurgia eletiva*

##### Antes da cirurgia

Em doentes com níveis inadequados de FVIII, deve ser administrada uma dose de 40-60 UI/kg de VEYVONDI no prazo de 12 a 24 horas (dose pré-operatória) antes de iniciar a cirurgia eletiva, para assegurar níveis pré-operatórios endógenos de FVIII de, pelo menos, 0,4 UI/ml para pequena cirurgia e 0,8 UI/ml para grande cirurgia.

Para a prevenção de hemorragias excessivas em caso de cirurgia eletiva, os níveis de FVIII:C devem ser avaliados no prazo de 3 horas antes de iniciar qualquer procedimento cirúrgico. Se os níveis de FVIII:C corresponderem aos níveis alvo recomendados de:

- pelo menos 0,4 UI/ml para pequena cirurgia e cirurgia bucal e
- pelo menos 0,8 UI/ml para grande cirurgia.

Deve ser administrada uma dose de VEYVONDI em monoterapia, no espaço de 1 hora antes do procedimento.

Se os níveis de FVIII:C não corresponderem aos níveis alvo recomendados, deve ser administrado rFVIII em conjunto com vonicog alfa para aumentar os níveis de FVW:CoR e de FVIII:C, no espaço de 1 hora antes do procedimento. Consulte a Tabela 2 para obter informações sobre os níveis alvo de

FVIII:C recomendados. A dose depende dos níveis de FVW e FVIII do doente e do tipo e gravidade da hemorragia esperada.

**Tabela 2. Níveis plasmáticos alvo máximos recomendados de FVW:CoR e FVIII:C a alcançar antes da cirurgia para a prevenção de hemorragia excessiva durante e após a cirurgia**

Tipo de cirurgia	Nível plasmático alvo máximo de FVW:CoR	Nível plasmático alvo máximo de FVIII:C <sup>a</sup>	Cálculo da dose de rFVW (para administração no espaço de 1 hora antes da cirurgia) (UI de FVW:CoR necessário)
Menor	0,50 – 0,60 UI/ml	0,40 – 0,50 UI/ml	$\Delta^b$ FVW:CoR x PC (kg) /RI <sup>c</sup>
Grande	1 UI/ml	0,80 – 1 UI/ml	$\Delta^b$ FVW:CoR x PC (kg) /RI <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pode ser necessária uma quantidade adicional de rFVIII para atingir os níveis plasmáticos alvo máximos recomendados de FVIII:C. A orientação posológica deve ser fundamentada na RI.

<sup>b</sup>  $\Delta$  = FVW:CoR plasmático alvo máx. – FVW:CoR plasmático inicial

<sup>c</sup> RI = Recuperação Incremental medida no doente. Se a RI não estiver disponível, assumir uma RI de 0,02 UI/ml por UI/kg.

#### Durante e após a cirurgia

Após o início do procedimento cirúrgico, os níveis plasmáticos de FVW:CoR e FVIII:C devem ser monitorizados e o regime de substituição intraoperatório e pós-operatório deve ser ajustado individualmente de acordo com os resultados da farmacocinética (PK), a intensidade e a duração do desafio hemostático e as normas de cuidados da instituição. De um modo geral, a frequência da dosagem de VEYVONDI para substituição pós-operatória deve situar-se entre duas vezes ao dia e a cada 48 horas. Consulte a Tabela 3 para obter recomendações de tratamento para doses de manutenção subsequentes.

**Tabela 3. Níveis plasmáticos alvo mínimos recomendados de FVW:CoR e FVIII:C e duração mínima do tratamento para doses de manutenção subsequentes para prevenção de hemorragia excessiva após a cirurgia**

Tipo de cirurgia	FVW:CoR		FVIII:C		Duração mínima do tratamento	Frequência das doses
	Nível plasmático alvo mínimo Até 72 horas pós-cirurgia	Nível plasmático alvo mínimo Após 72 horas pós-cirurgia	Nível plasmático alvo mínimo Até 72 horas pós-cirurgia	Nível plasmático alvo mínimo Após 72 horas pós-cirurgia		
<b>Menor</b>	$\geq 0,30$ UI/ml	-	$> 0,40$ UI/ml	-	48 horas	A cada 12-24 h / dia sim, dia não
<b>Grande</b>	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,30$ UI/ml	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,40$ UI/ml	72 horas	A cada 12-24 h / dia sim, dia não

#### Tratamento profilático

Para iniciar a profilaxia a longo prazo contra hemorragias em doentes com DVW, deve ponderar-se a administração de doses de 40 a 60 UI/kg de VEYVONDI duas vezes por semana. Dependendo da condição do doente e da resposta clínica, incluindo hemorragias intercorrentes, poderão ser necessárias doses superiores (que não excedam 80 UI/kg) e/ou um aumento da frequência da dose (até três vezes por semana).

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia de VEYVONDI em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

VEYVONDI é administrado por via intravenosa. O deve ser inspecionado visualmente antes da administração.

A velocidade de administração deve ser suficientemente lenta para assegurar o conforto do doente, até um máximo de 4 ml/min. O doente deve ser observado para detetar qualquer reação imediata. Se ocorrer qualquer reação, como taquicardia, que possa estar relacionada com a administração do medicamento, deve reduzir-se a velocidade de perfusão ou mesmo interromper a perfusão, consoante o estado clínico do doente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida a proteínas de ratinho ou de hamster.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em doentes com hemorragia ativa, recomenda-se a administração concomitante de um produto de FVIII em conjunto com VEYVONDI como tratamento de primeira linha, dependendo dos níveis de atividade do FVIII (ver secção 4.2).

#### Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

#### Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Os doentes e/ou os respetivos prestadores de cuidados deverão ser informados acerca dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade, os quais podem incluir, entre outros, taquicardia, aperto torácico, sibilos e/ou sofrimento respiratório agudo, hipotensão, urticária generalizada, prurido, rinoconjuntivite, angioedema, letargia, náuseas, vômito, parestesia e inquietude e podem progredir para choque anafilático. Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento médico padronizado para choque.

Os doentes devem ser monitorizados atentamente e observados cuidadosamente para detetar quaisquer sintomas durante o período de perfusão. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas graves, interromper imediatamente a administração de VEYVONDI e prestar os cuidados médicos adequados.

O tratamento e materiais médicos adequados devem estar disponíveis para uso imediato em caso de possível reação anafilática, sobretudo para doentes com antecedentes de reações alérgicas.

VEYVONDI contém vestígios de imunoglobulina G de ratinho e proteínas de hamster (menor ou igual a 2 ng/UI de VEYVONDI). Os doentes tratados com este medicamento podem desenvolver reações de hipersensibilidade a estas proteínas de mamíferos não humanos. VEYVONDI contém vestígios do fator VIII de coagulação recombinante.

#### Trombose e embolia

Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos, especialmente em doentes com fatores de risco laboratoriais ou clínicos conhecidos para a trombose, incluindo níveis baixos da ADAMTS13. Deste modo, os doentes de risco têm de ser monitorizados para detetar sinais precoces de trombose e devem ser instituídas medidas profiláticas contra a ocorrência de tromboembolia, de acordo com as recomendações e as normas de cuidados atuais.

Nos doentes que requerem doses frequentes de VEYVONDI em conjunto com fator VIII recombinante, o nível da atividade FVIII:C no plasma deve ser monitorizado para evitar a manutenção de um nível excessivo de FVIII:C no plasma, o qual pode aumentar o risco de episódios trombóticos. Qualquer FVIII que seja administrado concomitantemente com VEYVONDI deve ser um produto de FVIII puro. Uma combinação com um produto de FVIII que inclua FVW representará um risco adicional de episódios trombóticos.

#### Anticorpos neutralizantes (inibidores)

Os doentes com DVW, especialmente de tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand. Se o nível esperado de FVW:CoR no plasma não for alcançado, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, deve ser efetuado um teste para determinar a presença de inibidores do fator de von Willebrand. Nos doentes com níveis elevados de anticorpos neutralizantes anti-FVW, a terapêutica com fator de von Willebrand pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas para estabelecer a hemóstase.

O tratamento de doentes com DVW que apresentam títulos elevados de anticorpos ligantes [devido a tratamentos anteriores com fator de von Willebrand derivado do plasma (pdFVIII)] poderá exigir uma dose maior para compensar o efeito dos anticorpos ligantes e estes doentes deverão ser geridos clinicamente através da administração de doses maiores de vonicog alfa com base nos dados da farmacocinética para cada doente individual.

#### Aspetos relacionados com os excipientes

Este medicamento contém 5,2 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 650 UI ou 10,4 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 1300 UI, equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para adultos, assumindo um peso corporal de 70 kg e uma dose de 80 UI/kg de peso corporal. Este fator deve ser tido em consideração por doentes que se encontrem a cumprir uma dieta com controlo da ingestão de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não se conhecem quaisquer interações entre os produtos com fator de von Willebrand humano e outros medicamentos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com VEYVONDI.

##### Gravidez

Não existe experiência no tratamento de mulheres grávidas ou a amamentar. VEYVONDI só deve ser administrado a mulheres grávidas se estiver claramente indicado, tendo em consideração que o parto confere um risco aumentado de episódios hemorrágicos nestas doentes.

##### Amamentação

Desconhece-se se VEYVONDI é excretado no leite humano. Por este motivo, VEYVONDI só deve ser administrado a mulheres lactantes com deficiência de fator de von Willebrand se estiver claramente indicado. Os profissionais de saúde devem ponderar os riscos potenciais e apenas receitar VEYVONDI quando necessário.

##### Fertilidade

Os efeitos de VEYVONDI na fertilidade não foram estabelecidos.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VEYVONDI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com VEYVONDI podem ocorrer as seguintes reações adversas: hipersensibilidade ou reações alérgicas, episódios tromboembólicos, formação de inibidores contra o FVW.

##### Lista tabelada das reações adversas

Na tabela 4 são apresentadas as reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, nos estudos de segurança pós-comercialização ou na experiência pós-comercialização. As categorias de frequência estão definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 4. Resumo das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, nos estudos de segurança pós-comercialização ou na experiência pós-comercialização com VEYVONDI na doença de von Willebrand**

<b>Classe de sistemas de órgãos MedDRA (CSO)</b>	<b>Reação adversa por termo preferencial (PT)</b>	<b>Categoria de frequência por indivíduo</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Reação anafilática	Desconhecido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	cefaleia	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes
	Vertigens	Frequentes
	Disgeusia	Frequentes
	Tremor	Frequentes
<b>Cardiopatias</b>	Taquicardia	Frequentes
<b>Vasculopatias</b>	Trombose venosa profunda	Frequentes
	Hipertensão	Frequentes
	Rubor quente	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Vômito	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido generalizado	Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Mal-estar torácico	Frequentes
	Parestesia no local de perfusão	Frequentes
	Reação relacionada com a perfusão (incluindo taquicardia, rubor, erupção cutânea, dispneia, visão turva)	Desconhecido
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Inversão da onda T no eletrocardiograma (ECG)	Frequentes
	Frequência cardíaca aumentada	Frequentes

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Hipersensibilidade*

Existe a possibilidade de desenvolvimento de hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angiedema, sensação de ardor ou de picadas no local de perfusão, arrepios, afrontamento, rinoconjuntivite, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômito, sibilos) com possível progressão, em alguns casos, para anafilaxia (incluindo choque).

Os doentes com DVW, especialmente de tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator de von Willebrand em casos muito raros. Caso se verifique a ocorrência de inibidores, esta situação poderá manifestar-se através de uma resposta clínica inadequada. Estes anticorpos podem apresentar-se estreitamente associados a hipersensibilidade ou reações anafiláticas. Deste modo, os doentes que apresentem hipersensibilidade ou reações anafiláticas devem ser testados e avaliados para detetar a presença de inibidores.

Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro de hemofilia especializado.

### *Trombogenicidade*

Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos, particularmente em doentes com conhecidos fatores de risco clínicos ou laboratoriais, incluindo níveis baixos da ADAMTS13. Deste modo, os doentes de risco têm de ser monitorizados para detetar sinais precoces de trombose e devem ser instituídas medidas profiláticas contra a ocorrência de tromboembolia, de acordo com as recomendações e as normas de cuidados atuais.

### *Imunogenicidade*

A imunogenicidade de VEYVONDI foi avaliada em ensaios clínicos através da monitorização do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o FVW e o FVIII, assim como anticorpos ligantes contra FVW, furina, proteína de ovário de hamster chinês (CHO) e IgG de ratinho. Não foi observado qualquer desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o FVW humano ou de anticorpos neutralizantes contra o rFVIII humano emergente do tratamento. Um dos 100 indivíduos que receberam VEYVONDI em contexto perioperatório nos ensaios clínicos desenvolveu anticorpos ligantes contra o FVW emergentes do tratamento após uma cirurgia, não tendo sido notificados quaisquer acontecimentos adversos ou perda de eficácia hemostática. Não foram observados anticorpos ligantes contra impurezas como, por exemplo, rFurina, proteína de CHO ou IgG de ratinho, após o tratamento com VEYVONDI.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados sintomas de sobredosagem com o fator de von Willebrand. Podem ocorrer episódios tromboembólicos em caso de uma grande sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos: fator de coagulação do sangue, fator de von Willebrand. Código ATC: B02BD10

#### Mecanismo de ação

VEYVONDI é um fator de von Willebrand recombinante humano (rFVW). VEYVONDI atua de forma idêntica ao fator de von Willebrand endógeno.

A administração de VEYVONDI permite a correção das alterações hemostáticas apresentadas pelos doentes que sofrem de deficiência de fator de von Willebrand (doença de von Willebrand), a dois níveis:

- VEYVONDI restabelece a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no local da lesão vascular (tanto por ligação à matriz do subendotélio vascular (p. ex. colagénio), como à membrana das plaquetas), proporcionando assim uma hemóstase primária, demonstrada pela redução do tempo de hemorragia. Este efeito ocorre de forma imediata e sabe-se que depende em grande parte do grau de polimerização da proteína.
- VEYVONDI proporciona uma correção tardia da deficiência de fator VIII associada. Quando administrado por via intravenosa, VEYVONDI liga-se ao fator VIII endógeno (que é normalmente produzido pelo doente) e por estabilização deste fator, evita a sua rápida degradação. É por este motivo que a administração de VEYVONDI restabelece o nível normal de FVIII:C como efeito secundário. Após a administração da primeira perfusão, espera-se que o nível de FVIII:C aumente para mais de 40% no prazo de 6 horas e atinja o valor máximo no espaço de 24 horas na maioria dos doentes, dependendo do nível inicial de FVIII:C.

VEYVONDI é um rFVW que contém múltimeros ultragrandes, além de todos os múltimeros encontrados no plasma, uma vez que não é exposto à proteólise da ADAMTS13 durante o processo de fabrico.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas e os dados farmacocinéticos foram avaliados em 4 ensaios concluídos (070701, 071001, 071101 e 071301) que incluíam doentes com DVW. No total, 112 indivíduos únicos (100 indivíduos únicos com DVW nos estudos 070701, 071001, 071101 e 071301 e 12 indivíduos com hemofilia A no estudo 071104) foram expostos a VEYVONDI durante o desenvolvimento clínico.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com VEYVONDI em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de von Willebrand (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de VEYVONDI foi determinada em três ensaios clínicos através da avaliação dos níveis plasmáticos de FVW:CoR, do antigénio do fator de von Willebrand (FVW:Ag) e da atividade de ligação ao colagénio de von Willebrand (FVW:CB). Nos três estudos, os indivíduos foram avaliados na inexistência de hemorragia. Foi observado um aumento sustentado da FVIII:C ao fim de seis horas após uma única perfusão de VEYVONDI.

A Tabela 5 resume a farmacocinética (PK) de VEYVONDI após perfusões de 50 UI/kg de FVW:CoR (PK<sub>50</sub>) ou de 80 UI/kg de FVW:CoR (PK<sub>80</sub>). A duração média da perfusão foi de 16,5 minutos (DP ± 3,51 minutos) para a perfusão de 50 UI/kg (PK<sub>50</sub>) e de 11,8 minutos (± 2,86 minutos) para a perfusão de 80 UI/kg de FVW:CoR (PK<sub>80</sub>).

**Tabela 5. Avaliação da farmacocinética de FVW:CoR<sup>f</sup>**

Parâmetro	Fase 1 PK <sub>50</sub> VEYVONDI com octocog alfa <sup>g</sup> (Estudo 070701)	Fase 3 PK <sub>50</sub> VEYVONDI (Estudo 071001)	Fase 3 PK <sub>80</sub> VEYVONDI (Estudo 071001)	Cirurgia PK <sub>50</sub> VEYVONDI (Estudo 071101)
	Média (IC de 95%) DP	Média (IC de 95%) DP	Média (IC de 95%) DP	Média (IC de 95%) DP
T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup>	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
Cl <sup>b</sup>	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 na C <sub>máx</sub> <sup>c</sup>	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 <sub>0-inf</sub> <sup>d</sup>	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 <sub>0-inf</sub> /Dose <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> [horas]<sup>b</sup> [dl/kg/horas]<sup>c</sup> [(UI/dl)/(UI FVW:CoR/kg)]<sup>d</sup> [(h\*UI/dl)]<sup>e</sup> [(h\*UI/dl)/(UI FVW:CoR/kg)]<sup>f</sup> Foram utilizados ensaios de FVW:CoR com diferentes sensibilidades e intervalos funcionais: Fase 1: ensaio automatizado 0,08 – 1,50 UI/ml e ensaio manual sensível 0,01 – 0,08 UI/ml; Fase 3: ensaio automatizado 0,08 – 1,50 UI/ml,<sup>g</sup> Este ensaio foi efetuado com ADVATE, um fator VIII recombinante

Uma análise exploratória dos dados combinados dos estudos 070701 e 071001 indicou um tempo de permanência médio mais longo estatisticamente significativo (no nível de 5%), uma semivida terminal mais longa estatisticamente significativa (no nível de 5%) e uma AUC<sub>0-inf</sub> maior estatisticamente significativa (no nível de 5%) relativamente a FVW:CoR após a administração de VEYVONDI (50 UI/kg de FVW:CoR) e a administração combinada de VEYVONDI e octocog alfa (50 UI/kg de FVW:CoR e 38,5 UI/kg de rFVIII) em comparação com os valores obtidos após a administração de pdFVW e fator VIII derivado do plasma (pdFVIII) (50 UI/kg de pdFVR:CoR e 38,5 UI/kg de pdFVIII).

Adicionalmente, foram realizadas avaliações completas da farmacocinética de VEYVONDI após a administração de uma dose única e de múltiplas doses no estudo 071301, que investigaram o tratamento profilático a longo prazo num total de 23 participantes com DVW grave (N=3 tipo 1, N=1 tipo 2A, N=1 tipo 2B, N=18 tipo 3). Os parâmetros de farmacocinética derivados destas avaliações confirmaram os resultados dos ensaios anteriores (ver a Tabela 5 acima) e uma comparação estatística dos principais parâmetros de farmacocinética da DVW entre o início e o mês 12 do tratamento profilático não revelou quaisquer diferenças significativas.

Os dados farmacocinéticos da DVW (N=100) nos diferentes estudos foram avaliados utilizando uma abordagem de modelação e simulação da farmacocinética da população. Estes resultados confirmaram que a farmacocinética de FVW:CoR é independente da dose (intervalo: 2,0 a 80 UI/kg) e independente do tempo (até 1,5 anos). As avaliações de covariáveis indicaram não existir um efeito clinicamente significativo do género e da raça no FVW:CoR; o peso corporal foi identificado como uma covariável significativa.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizadas investigações sobre a carcinogenicidade, o compromisso da fertilidade ou o desenvolvimento fetal. Utilizando um modelo de perfusão na placenta humana *ex vivo*, foi demonstrado que VEYVONDI não atravessa a barreira placentária humana.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Citrato de sódio (E 331)  
Glicina (E 640)  
Trealose di-hidratada  
Manitol (E 421)  
Polissorbato 80 (E 433)

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis não aberto

3 anos.

#### Prazo de validade após reconstituição:

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas a uma temperatura de 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação e as condições antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

#### Pó

Conservar a temperatura inferior a 30°C.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### Após a reconstituição

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável

Cada embalagem contém:

- pó num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha de borracha de butilo
- 5 ml de solvente num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha de borracha (clorobutilo ou bromobutilo)
- um dispositivo de reconstituição (Mix2Vial)

## VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável

Cada embalagem contém:

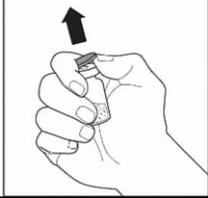
- pó num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha de borracha de butilo
- 10 ml de solvente num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha de borracha (bromobutilo)
- um dispositivo de reconstituição (Mix2Vial)

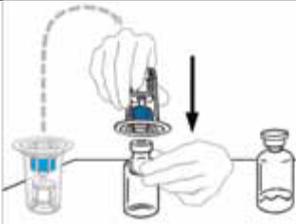
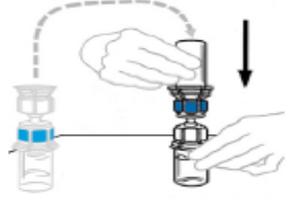
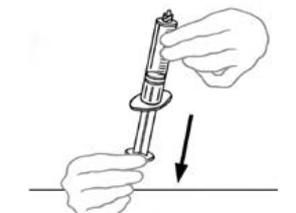
### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

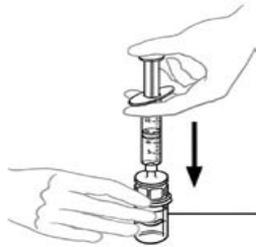
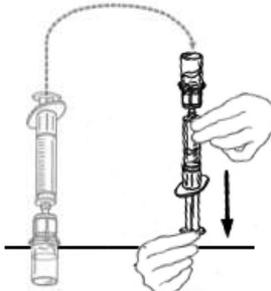
#### Instruções gerais

- Verifique a data de validade e certifique-se de que o pó VEYVONDI e a água para preparações injetáveis (solvente) estão à temperatura ambiente antes da preparação. Não utilize após o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.
- Utilize uma técnica asséptica (condições limpas e com níveis reduzidos de germes) e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de reconstituição. Lave as mãos e coloque luvas de exame limpas (a utilização de luvas é opcional).
- Utilize o medicamento reconstituído (após a mistura do pó com a água fornecida) logo que possível e no prazo de três horas. Pode conservar o medicamento reconstituído à temperatura ambiente, sem exceder 25 °C, durante um prazo máximo de três horas.
- Certifique-se de que o frasco para injetáveis com o pó VEYVONDI e a água esterilizada para preparações injetáveis (solvente) estão à temperatura ambiente antes da preparação.
- Utilize seringas de plástico com este medicamento, uma vez que as respetivas proteínas têm tendência a aderir à superfície das seringas de vidro.
- Não misture vonicog alfa com outros medicamentos, exceto o octocog alfa (ADVATE).

#### Instruções para reconstituição e administração

	<b>Passos</b>	<b>Imagem de exemplo</b>
1	Retire as cápsulas dos frascos para injetáveis de pó VEYVONDI e de solvente para expor o centro das rolhas de borracha.	
2	Desinfete cada rolha com um toalhete de álcool estéril novo (ou outra solução estéril adequada sugerida pelo seu médico ou centro de tratamento da hemofilia) esfregando a rolha durante vários segundos. Deixe a rolha de borracha secar. Coloque os frascos para injetáveis numa superfície plana.	
3	Abra a embalagem do dispositivo Mix2Vial descolando completamente a aba, sem tocar no interior da embalagem. Não retire o dispositivo Mix2Vial da embalagem.	N/D

4	<p>Vire a embalagem com o dispositivo Mix2Vial ao contrário e coloque-a sobre a parte superior do frasco para injetáveis com solvente. Introduza firmemente o espigão de plástico azul do dispositivo no centro da rolha do frasco para injetáveis com solvente, empurrando para baixo. Segure a embalagem pela borda e levante-a para a retirar do dispositivo Mix2Vial. Tenha cuidado para não tocar no espigão de plástico transparente. O frasco para injetáveis com solvente está agora ligado ao dispositivo Mix2Vial e está pronto para ser ligado ao frasco para injetáveis com VEYVONDI.</p>	
5	<p>Para ligar o frasco para injetáveis com solvente ao frasco para injetáveis com VEYVONDI, inverta o frasco para injetáveis com solvente e coloque-o sobre o frasco para injetáveis que contém o pó VEYVONDI. Introduza totalmente o espigão de plástico transparente na rolha do frasco para injetáveis com VEYVONDI, empurrando para baixo com firmeza. Este passo deve ser efetuado imediatamente para manter o líquido isento de germes. O solvente fluirá para o frasco para injetáveis com VEYVONDI pela ação do vácuo. Verifique se a totalidade do solvente foi transferida. Não utilize o conjunto caso se perca o efeito de vácuo e o solvente não fluir para o frasco para injetáveis com VEYVONDI.</p>	
6	<p>Rode suave e continuamente os frascos para injetáveis acoplados ou deixe o medicamento reconstituído repousar durante 5 minutos e, em seguida, rode suavemente para garantir que o pó está completamente dissolvido. Não agite. A agitação irá danificar o medicamento. Não refrigere após a reconstituição.</p>	
7	<p>Separe as duas partes do Mix2Vial uma da outra segurando com uma mão na parte de plástico transparente do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis com VEYVONDI e, com a outra mão, na parte de plástico azul do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis com solvente. Gire a parte de plástico azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e puxe suavemente para separar os dois frascos para injetáveis. Não toque na extremidade do conector de plástico que se encontra acoplada ao frasco para injetáveis com VEYVONDI e que contém o produto dissolvido. Coloque o frasco para injetáveis com VEYVONDI numa superfície de trabalho plana. Elimine o frasco para injetáveis de solvente vazio.</p>	
8	<p>Puxe o êmbolo para recolher ar para o interior da seringa de plástico vazia, estéril e descartável. A quantidade de ar deve ser igual à quantidade de VEYVONDI reconstituído que irá recolher do frasco para injetáveis.</p>	

9	Mantendo o frasco para injetáveis com VEYVONDI (que contém o medicamento reconstituído) sobre a superfície de trabalho plana, adapte a seringa ao conector de plástico transparente e rode-a no sentido dos ponteiros do relógio.	
10	Segure no frasco para injetáveis com uma mão e utilize a outra mão para empurrar todo o ar da seringa para o interior do frasco para injetáveis.	
11	Vire a seringa ligada e o frasco para injetáveis com VEYVONDI, de modo a que o frasco para injetáveis fique em cima. Certifique-se de que mantém o êmbolo da seringa pressionado. Puxe o êmbolo lentamente para trás para recolher VEYVONDI para o interior da seringa.	
12	Não empurre e puxe a solução repetidamente entre a seringa e o frasco para injetáveis. Se o fizer, poderá danificar o medicamento. Quando estiver pronto para proceder à perfusão, retire a seringa rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Inspeccione a seringa visualmente para detetar partículas estranhas; a solução deve ter um aspeto límpido e incolor. Se observar flocos ou partículas, não utilize a solução e informe o seu médico.	
13	Se precisar de mais do que um frasco para injetáveis de VEYVONDI para a sua dose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deixe a seringa ligada ao frasco para injetáveis até ter preparado um frasco para injetáveis adicional.</li> <li>• Utilize os passos de reconstituição acima (2 a 8) para preparar o frasco para injetáveis de VEYVONDI adicional, utilizando um dispositivo Mix2Vial novo para cada frasco para injetáveis.</li> </ul>	
14	É possível recolher o conteúdo de dois frascos para injetáveis para uma única seringa. <b>NOTA:</b> Ao pressionar o ar para o interior de um segundo frasco para injetáveis de VEYVONDI, cujo conteúdo será acrescentado ao da seringa, oriente o frasco para injetáveis e a seringa ligada de modo a colocar o frasco para injetáveis em cima.	

### Instruções para administração

Antes da administração, inspecione a solução preparada na seringa para detetar partículas estranhas ou aparecimento de coloração (a solução deve ser límpida, incolor e livre de partículas). Não é raro

permanecerem alguns flocos ou partículas no frasco para injetáveis **com o medicamento após a reconstituição**. O filtro incluído no dispositivo Mix2Vial remove estas partículas completamente. A filtração não influencia os cálculos da dose. **A solução na seringa** não deve ser utilizada se apresentar um aspeto turvo ou se contiver flocos ou partículas após a filtração.

1. Ligue a agulha de perfusão a uma seringa que contenha a solução VEYVONDI. Para maior conforto, é preferível utilizar um conjunto de perfusão em borboleta. Aponte a agulha para cima e bata suavemente com um dedo na seringa para eliminar as bolhas de ar. Lenta e cuidadosamente, pressione o ar para fora da seringa e da agulha.
2. Aplique um garrote e prepare o local de perfusão limpando bem a pele com um toalhete de álcool estéril (ou outra solução estéril adequada sugerida pelo seu médico ou centro de tratamento da hemofilia).
3. Introduza a agulha na veia e remova o garrote. Efetue a perfusão de VEYVONDI lentamente. Não efetue a perfusão a uma velocidade superior a 4 ml por minuto. Retire a seringa vazia. Se a sua dose exigir várias seringas, ligue e administre cada seringa adicional de VEYVONDI, uma de cada vez.

**Nota:**

Não retire a agulha borboleta até terminar a perfusão de todas as seringas e não toque na porta Luer que estabelece a ligação à seringa.

Se tiver sido receitado fator VIII recombinante, administre o fator VIII recombinante no prazo de 10 minutos após a conclusão da perfusão de VEYVONDI.

4. Retire a agulha da veia e utilize uma compressa estéril para aplicar pressão no local de perfusão durante vários minutos.

No caso de ser necessária a administração de grandes volumes de VEYVONDI, é possível juntar dois frascos para injetáveis de VEYVONDI. O conteúdo de cada medicamento reconstituído de VEYVONDI pode ser recolhido para uma única seringa. Contudo, nestes casos, a solução de VEYVONDI inicialmente reconstituída não deverá ser sujeita a qualquer outra diluição.

A solução deve ser administrada lentamente por via intravenosa (ver secção 4.2), sem exceder 4 ml/min.

Não volte a tapar a agulha. Coloque a agulha, a seringa e o(s) frasco(s) para injetáveis de VEYVONDI e de solvente vazio(s) num recipiente rígido para materiais cortantes e perfurantes para proceder a uma eliminação correta. Não elimine estes materiais no lixo doméstico comum.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 31 de agosto de 2018

Data da última renovação: 23 de junho de 2023

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (650 UI)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável  
vonicoq alfa (fator de von Willebrand recombinante humano)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 650 UI de vonicoq alfa, aprox. 130 UI/ml após a reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis  
Atividade específica: aprox. 110 UI FVW:CoR/mg de proteína

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, glicina, trealose di-hidratada, manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente (5 ml), 1 dispositivo Mix2Vial

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa, após a reconstituição.  
Destina-se a uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1298/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

VEYVONDI 650 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

VEYVONDI 650 UI  
pó para preparação injetável  
vonicog alfa  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Destina-se a uma única utilização.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLVENTE (5 ml)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para VEYVONDI  
Água para preparações injetáveis  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (1300 UI)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável  
vonico $\alpha$  (fator de von Willebrand recombinante humano)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 1300 UI de vonico $\alpha$ , aprox. 130 UI/ml após a reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis  
Atividade específica: aprox. 110 UI FVW:CoR/mg de proteína

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, glicina, trealose di-hidratada, manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com pó, 1 frasco para injetáveis com solvente (10 ml), 1 dispositivo Mix2Vial

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa, após a reconstituição.  
Destina-se a uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1298/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

VEYVONDI 1300 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

VEYVONDI 1300 UI  
pó para preparação injetável  
vonicog alfa  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Destina-se a uma única utilização.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SOLVENTE (10 ml)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para VEYVONDI  
Água para preparações injetáveis  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável vonicoq alfa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é VEYVONDI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar VEYVONDI
3. Como utilizar VEYVONDI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VEYVONDI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é VEYVONDI e para que é utilizado**

VEYVONDI contém a substância ativa vonicoq alfa, um fator de von Willebrand recombinante humano (rFVW). Atua da mesma forma que o fator de von Willebrand (FVW) humano que existe no organismo naturalmente. O FVW é a molécula transportadora do fator VIII da coagulação e está envolvido no processo de coagulação do sangue, promovendo a adesão das plaquetas às feridas para ajudar a formar um coágulo sanguíneo. A deficiência de FVW aumenta a tendência para sangrar.

VEYVONDI é utilizado para prevenir e tratar episódios hemorrágicos, incluindo sangramento durante a cirurgia, em doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença de von Willebrand. É utilizado quando o tratamento com outro medicamento, a desmopressina, não é eficaz ou não pode ser administrado.

A doença de von Willebrand é uma doença hemorrágica hereditária, provocada pela deficiência ou insuficiência do fator de von Willebrand. Nos doentes com esta doença, a coagulação do sangue não ocorre normalmente, prolongando a duração do sangramento. A administração do fator de von Willebrand (FVW) permite a correção da deficiência do fator de von Willebrand.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar VEYVONDI**

##### **Não utilize VEYVONDI**

- se tem alergia a vonicoq alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia às proteínas de ratinho ou de hamster

Se não tiver a certeza sobre estes elementos, fale com o seu médico.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar VEYVONDI.

Existe um risco de ocorrência de uma reação de hipersensibilidade (uma reação alérgica grave e súbita) ao VEYVONDI. O seu médico deve informá-lo acerca dos primeiros sinais de reações alérgicas graves como, por exemplo, ritmo do coração aumentado, erupção na pele, urticária, pápulas, comichão generalizada, inchaço dos lábios e da língua, dificuldade em respirar, pieira, sensação de aperto no peito, batimento cardíaco rápido, nariz entupido, olhos vermelhos, sensação de indisposição generalizada e tonturas. Estes podem ser os primeiros sintomas de uma reação de hipersensibilidade.

**Se tiver algum destes sintomas, interrompa a perfusão imediatamente e contacte o seu médico. Os sintomas graves, incluindo a dificuldade em respirar e as tonturas, exigem tratamento urgente.**

#### *Desenvolvimento de inibidores nos doentes*

O desenvolvimento de inibidores (anticorpos) contra o FVW pode ocorrer em alguns doentes a receber o medicamento. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, podem impedir o funcionamento correto do tratamento. O doente será monitorizado cuidadosamente para verificar um possível desenvolvimento destes inibidores.

- Se a sua hemorragia não estiver a ser controlada com VEYVONDI, informe o seu médico imediatamente.

Se o seu nível de FVW ou de fator VIII no plasma não atingir os níveis esperados com VEYVONDI com base nos resultados das análises seguidas pelo seu médico, ou se a hemorragia não for controlada adequadamente, isto pode dever-se à presença de anticorpos contra o FVW ou fator VIII. Isto será confirmado pelo seu médico. Poderá ter de receber uma dose maior de VEYVONDI, ou uma dose maior de fator VIII, ou mesmo um medicamento diferente para controlar as hemorragias. Não aumente a dose total de VEYVONDI para controlar a hemorragia sem consultar o seu médico.

Se tiver recebido tratamento previamente com concentrados de FVW derivados do plasma, poderá ter uma resposta reduzida a VEYVONDI devido a anticorpos preexistentes. O seu médico poderá ajustar a dose de acordo com os seus resultados laboratoriais.

#### *Tromboembolia e embolia*

Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos em doentes com fatores de risco conhecidos clínicos ou laboratoriais. Por este motivo, o seu médico irá monitorizá-lo para detetar os primeiros sinais de trombose.

Os produtos de FVIII podem conter diversas quantidades de FVW. Consequentemente, qualquer produto de FVIII que seja administrado em conjunto com VEYVONDI deverá ser um produto de FVIII puro.

Se tiver antecedentes de problemas com coágulos de sangue ou bloqueio dos vasos sanguíneos (complicações tromboembólicas), informe o seu médico imediatamente.

#### **Crianças e adolescentes**

A utilização de VEYVONDI não está aprovada em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

#### **Outros medicamentos e VEYVONDI**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que VEYVONDI afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **VEYVONDI contém sódio**

Este medicamento contém 5,2 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 650 UI ou 10,4 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 1300 UI.

Isto é equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio para adultos, assumindo um peso corporal de 70 kg e 80 UI/kg de peso corporal.

Este fator deve ser tido em consideração caso se encontre a cumprir uma dieta com controlo da ingestão de sódio.

### **3. Como utilizar VEYVONDI**

O seu tratamento com VEYVONDI será supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doença de von Willebrand.

O seu médico irá calcular a sua dose de VEYVONDI (em unidades internacionais, ou UI). A dose depende dos seguintes fatores:

- peso corporal,
- o local da hemorragia,
- a intensidade da hemorragia,
- o seu estado clínico,
- a cirurgia necessária,
- os níveis de atividade de FVW no seu sangue após a cirurgia,
- a gravidade da sua doença.

O seu médico poderá realizar uma análise do seu sangue para assegurar que os seus níveis de fator de von Willebrand são adequados. Isto é particularmente importante se tiver uma grande cirurgia planeada.

#### Tratamento de episódios hemorrágicos

O seu médico irá calcular a dose mais adequada para si, a frequência com que deve receber VEYVONDI e a duração do tratamento.

No caso de hemorragias ligeiras (p. ex., sangramento do nariz, sangramento bucal, menorragia), cada dose inicial é geralmente de 40 a 50 UI/kg e no caso de grandes hemorragias (sangramento do nariz grave ou refratária, menorragia, sangramento gastrointestinal, traumatismo do sistema nervoso central, hemartrose ou hemorragia traumática), cada dose inicial é de 50 a 80 UI/kg. As doses subsequentes (conforme a necessidade clínica) são de 40 a 50 UI/kg a cada 8 a 24 horas, no caso das hemorragias ligeiras, durante o período que se considerar clinicamente necessário e no caso das hemorragias graves são de 40 a 60 UI/kg durante aproximadamente 2 a 3 dias.

Se sentir que o VEYVONDI não está a funcionar suficientemente bem, fale com o seu médico. O seu médico irá solicitar análises para assegurar que os seus níveis de fator de von Willebrand são adequados. Se utilizar VEYVONDI em casa, o seu médico irá assegurar que recebe instruções acerca da perfusão e qual a quantidade que deve utilizar.

#### Prevenção da hemorragia em caso de cirurgia eletiva

Para a prevenção de sangramento excessivo, o seu médico irá avaliar os níveis de FVIII:C 3 horas antes da cirurgia. Se os seus níveis de FVIII forem inadequados, poderá dar-lhe uma dose de 40-60 UI/kg de VEYVONDI no prazo de 12 a 24 horas (dose pré-operatória) antes de iniciar a cirurgia eletiva de modo a aumentar os níveis de FVIII até ao nível alvo (0,4 UI/ml para cirurgia menor e, pelo menos, 0,8 UI/ml para grande cirurgia). No espaço de 1 hora antes da cirurgia, receberá uma dose de VEYVONDI com base na avaliação efetuada 3 horas antes da cirurgia. A dose depende dos níveis de FVW e FVIII do doente e do tipo e gravidade do sangramento esperado.

### Tratamento profilático

A dose inicial habitual para a profilaxia a longo prazo contra episódios hemorrágicos é de 40 a 60 UI/kg duas vezes por semana. A dose pode ser ajustada para uma dose máxima de 80 UI/kg uma a três vezes por semana, dependendo da sua condição e de como o VEYVONDI está a funcionar consigo. O seu médico irá calcular a dose mais apropriada para si, com que frequência deve receber VEYVONDI e durante quanto tempo.

### **Como é administrado VEYVONDI**

VEYVONDI é tipicamente perfundido numa veia (via intravenosa) pelo seu médico ou enfermeiro. São fornecidas instruções detalhadas acerca da reconstituição e administração no final deste folheto informativo.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A utilização de VEYVONDI não está aprovada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Se utilizar mais VEYVONDI do que deveria**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Se administrar mais VEYVONDI do que o recomendado, fale com o seu médico logo que possível. Pode existir um risco de desenvolvimento de coágulos no sangue (trombose) em caso de dose excessiva acidental.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar VEYVONDI**

- Não efetue a perfusão de uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Proceda à perfusão seguinte no momento agendado e continue o tratamento conforme a indicação do seu médico.

### **Se parar de utilizar VEYVONDI**

Não pare de utilizar VEYVONDI sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Poderá ter uma reação alérgica grave a VEYVONDI.

**Pare a perfusão e contacte o seu médico imediatamente** se tiver qualquer um dos seguintes sintomas iniciais de reações alérgicas graves:

- erupção na pele ou urticária, comichão generalizada,
- aperto na garganta, dor ou sensação de aperto no peito,
- dificuldade em respirar, sensação de atordoamento, ritmo do coração aumentado,
- tonturas, náuseas ou desmaios.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com VEYVONDI:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas
- vômitos
- formiguelo ou ardor no local de perfusão
- sensação de desconforto no peito
- tonturas
- vertigens
- coágulos no sangue
- afrontamentos
- comichão
- tensão arterial alta
- espasmos musculares
- paladar alterado
- ritmo do coração aumentado

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar VEYVONDI**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não refrigerar a solução após a preparação.
- Utilize o medicamento reconstituído no prazo de 3 horas para evitar o risco de contaminação microbiana, uma vez que o medicamento não contém conservantes.
- Este produto destina-se a uma única utilização. Eliminar qualquer solução não utilizada da forma adequada.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de VEYVONDI**

A substância ativa é vonicog alfa (fator de von Willebrand recombinante humano).

#### VEYVONDI 650 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 650 Unidades Internacionais (UI) de vonicog alfa.

Após a reconstituição com os 5 ml de solvente fornecido, VEYVONDI contém aproximadamente 130 UI/ml de vonicog alfa.

## VEYVONDI 1300 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 1300 Unidades Internacionais (UI) de vonicog alfa.

Após a reconstituição com os 10 ml de solvente fornecido, VEYVONDI contém aproximadamente 130 UI/ml de vonicog alfa.

Os outros componentes são:

- Citrato de sódio, glicina, trealose di-hidratada, manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
- Ver secção 2 “VEYVONDI contém sódio”.

### **Qual o aspeto de VEYVONDI e conteúdo da embalagem**

VEYVONDI é um pó de cor branca ou esbranquiçada. Após a reconstituição e recolha para o interior de uma seringa, a solução tem um aspeto límpido e incolor e está isenta de flocos ou outras partículas estranhas.

Cada embalagem de VEYVONDI 650 UI contém:

- pó num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha
- 5 ml de solvente num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha
- um dispositivo de reconstituição (Mix2Vial)

Cada embalagem de VEYVONDI 1300 UI contém:

- Pó num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha
- 10 ml de solvente num frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha
- um dispositivo de reconstituição (Mix2Vial)

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

### **Fabricante**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel.: +31 20 203 5492  
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

**Portugal**

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

### Instruções para a preparação e administração

#### *Instruções gerais*

Verifique a data de validade e certifique-se de que o pó VEYVONDI e a água para preparações injetáveis (solvente) estão à temperatura ambiente antes da preparação. Não utilize após o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.

Utilize uma técnica asséptica (condições limpas e com níveis reduzidos de germes) e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de reconstituição. Lave as mãos e coloque umas luvas de exame limpas (a utilização de luvas é opcional).

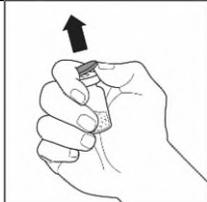
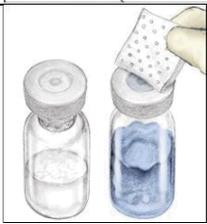
Utilize o medicamento reconstituído (após a mistura do pó com a água fornecida) logo que possível e no prazo de três horas. Pode conservar o medicamento reconstituído à temperatura ambiente, sem exceder 25 °C, durante um prazo máximo de três horas. O medicamento reconstituído não deve ser refrigerado. Elimine o medicamento após três horas.

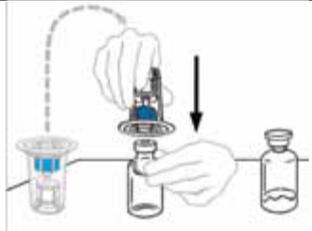
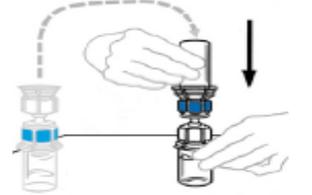
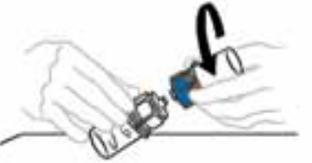
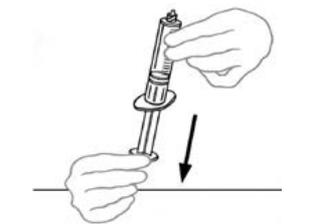
Certifique-se de que o frasco para injetáveis com o pó VEYVONDI e a água esterilizada para preparações injetáveis (solvente) estão à temperatura ambiente antes da preparação.

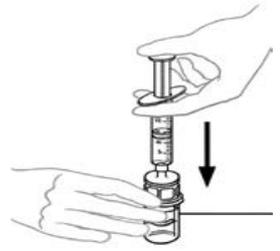
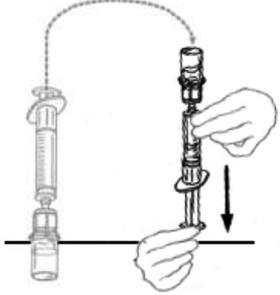
Utilize seringas de plástico com este medicamento, uma vez que as respetivas proteínas têm tendência a aderir à superfície das seringas de vidro.

Não misture VEYVONDI com outros medicamentos exceto octocog alfa (ADVATE).

#### Instruções para a reconstituição

	<b>Passos</b>	<b>Imagem de exemplo</b>
1	Retire as cápsulas dos frascos para injetáveis de pó VEYVONDI e de solvente para expor o centro das rolhas de borracha.	
2	Desinfete cada rolha com um toalhete de álcool estéril novo (ou outra solução estéril adequada sugerida pelo seu médico ou centro de tratamento da hemofilia) esfregando a rolha durante vários segundos. Deixe as rolhas de borracha secar. Coloque os frascos para injetáveis numa superfície plana.	
3	Abra a embalagem do dispositivo Mix2Vial, descolando a aba completamente, sem tocar no interior da embalagem. Não retire o dispositivo Mix2Vial da embalagem.	N/D

4	<p>Vire a embalagem com o dispositivo Mix2Vial ao contrário e coloque-a sobre a parte superior do frasco para injetáveis com solvente. Introduza firmemente o espigão de plástico azul do dispositivo no centro da rolha do frasco para injetáveis com solvente, empurrando para baixo. Segure a embalagem pela borda e levante-a para a retirar do dispositivo Mix2Vial. Tenha cuidado para não tocar no espigão de plástico transparente. O frasco para injetáveis com solvente está agora acoplado ao dispositivo Mix2Vial e está pronto para ser acoplado ao frasco para injetáveis com VEYVONDI.</p>	
5	<p>Para acoplar o frasco para injetáveis com solvente ao frasco para injetáveis com VEYVONDI, vire o frasco para injetáveis com solvente e coloque-o sobre o frasco para injetáveis que contém o concentrado de VEYVONDI. Introduza totalmente o espigão de plástico transparente na rolha do frasco para injetáveis com VEYVONDI, empurrando para baixo com firmeza. Este passo deve ser efetuado imediatamente para manter o líquido isento de germes. O solvente fluirá para o frasco para injetáveis com VEYVONDI pela ação do vácuo. Verifique se a totalidade do solvente foi transferida. Não utilize o conjunto caso se perca o efeito de vácuo e o solvente não fluir para o frasco para injetáveis com VEYVONDI.</p>	
6	<p>Rode suave e continuamente os frascos para injetáveis acoplados ou deixe o medicamento reconstituído repousar durante 5 minutos e, em seguida, rode suavemente para garantir que o pó está completamente dissolvido. Não agite. A agitação irá danificar o medicamento. Não refrigere após a reconstituição.</p>	
7	<p>Separe as duas partes do Mix2Vial uma da outra segurando com uma mão na parte de plástico transparente do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis com VEYVONDI e, com a outra mão, na parte de plástico azul do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis com solvente. Gire a parte de plástico azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e puxe suavemente para separar os dois frascos para injetáveis. Não toque na extremidade do conector de plástico que se encontra acoplada ao frasco para injetáveis com VEYVONDI que contém o produto dissolvido. Coloque o frasco para injetáveis com VEYVONDI numa superfície de trabalho plana. Elimine o frasco para injetáveis de solvente vazio.</p>	
8	<p>Puxe o êmbolo para recolher ar para o interior da seringa de plástico vazia, estéril e descartável. A quantidade de ar deve ser igual à quantidade de VEYVONDI reconstituído que irá recolher do frasco para injetáveis.</p>	

9	Mantendo o frasco para injetáveis com VEYVONDI (que contém o medicamento dissolvido) sobre a superfície de trabalho plana, adapte a seringa ao conector de plástico transparente inserindo-a e rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio.	
10	Segure no frasco para injetáveis com uma mão e utilize a outra mão para empurrar todo o ar da seringa para o interior do frasco para injetáveis.	
11	Vire a seringa ligada e o frasco para injetáveis com VEYVONDI, de modo a que o frasco para injetáveis fique em cima. Certifique-se de que mantém o êmbolo da seringa pressionado. Puxe o êmbolo lentamente para trás para recolher VEYVONDI para o interior da seringa.	
12	Não empurre e puxe a solução repetidamente entre a seringa e o frasco para injetáveis. Se o fizer, poderá danificar o medicamento. Quando estiver pronto para proceder à perfusão, retire a seringa rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Inspeccione a seringa visualmente para detetar partículas estranhas; a solução na seringa deve ter um aspeto límpido. Se observar flocos ou partículas, não utilize a solução e informe o seu médico.	
13	Se precisar de mais do que um frasco para injetáveis de VEYVONDI para a sua dose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deixe a seringa ligada ao frasco para injetáveis até ter preparado um frasco para injetáveis adicional.</li> <li>• Utilize os passos de reconstituição acima (2 a 8) para preparar o frasco para injetáveis de VEYVONDI adicional, utilizando um dispositivo Mix2Vial novo para cada frasco para injetáveis.</li> </ul>	
14	É possível recolher o conteúdo de dois frascos para injetáveis para uma única seringa. <b>NOTA:</b> Ao pressionar ar para o interior de um segundo frasco para injetáveis de VEYVONDI, cujo conteúdo será acrescentado ao da seringa, posicione o frasco para injetáveis e a seringa ligada de modo a colocar o frasco para injetáveis em cima.	

### Instruções para a administração

Antes da administração, inspecione a solução preparada na seringa para detetar partículas estranhas ou aparecimento de coloração (a solução deve ser límpida, incolor e livre de partículas). Não é raro

permanecerem alguns flocos ou partículas no **frasco para injetáveis com o medicamento após a reconstituição**. O filtro incluído no dispositivo Mix2Vial remove estas partículas completamente. A filtração não influencia os cálculos da dose. **A solução na seringa** não deve ser utilizada se apresentar um aspeto turvo ou se contiver flocos ou partículas após a filtração.

1. Ligue a agulha de perfusão a uma seringa que contenha a solução VEYVONDI. Para maior conforto, é preferível utilizar um conjunto de perfusão em borboleta. Aponte a agulha para cima e bata suavemente com um dedo na seringa para eliminar as bolhas de ar. Lenta e cuidadosamente, pressione o ar para fora da seringa e da agulha.
2. Aplique um garrote e prepare o local de perfusão limpando bem a pele com um toalhete de álcool estéril (ou outra solução estéril adequada sugerida pelo seu médico ou centro de tratamento da hemofilia).
3. Introduza a agulha na veia e remova o garrote. Efetue a perfusão de VEYVONDI lentamente. Não efetue a perfusão a uma velocidade superior a 4 ml por minuto. Retire a seringa vazia. Se a sua dose exigir várias seringas, ligue e administre cada seringa adicional de VEYVONDI, uma de cada vez.

**Nota:**

Não retire a agulha borboleta até terminar a perfusão de todas as seringas e não toque na porta Luer que estabelece a ligação à seringa.

Se tiver sido receitado fator VIII recombinante, administre o fator VIII recombinante no prazo de 10 minutos após a conclusão da perfusão de VEYVONDI.

4. Retire a agulha da veia e utilize uma compressa estéril para aplicar pressão no local de perfusão durante vários minutos.

No caso de ser necessária a administração de grandes volumes de VEYVONDI, é possível juntar dois frascos para injetáveis de VEYVONDI. O conteúdo de cada medicamento reconstituído de VEYVONDI pode ser recolhido para uma única seringa. Contudo, nestes casos, a solução de VEYVONDI inicialmente reconstituída não deverá tornar a ser diluída.

Não volte a tapar a agulha. Coloque a agulha, a seringa e o(s) frasco(s) para injetáveis de VEYVONDI e solvente vazio(s) num recipiente rígido para materiais cortantes e perfurantes para proceder a uma eliminação correta. Não elimine estes materiais no lixo doméstico comum.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tratamento de episódios hemorrágicos (tratamento mediante necessidade)

A dose e a frequência devem ser estabelecidas individualmente de acordo com a avaliação clínica, tendo em conta a gravidade do episódio hemorrágico, o local da hemorragia, a história clínica do doente e a monitorização de parâmetros clínicos e laboratoriais adequados (tanto os níveis de FVW:CoR como de FVIII:C).

Início do tratamento

VEYVONDI deve ser administrado com fator VIII recombinante se os níveis de FVIII:C forem < 40% ou desconhecidos, de modo a controlar a hemorragia. A dose de rFVIII deve ser calculada de acordo com a diferença entre o nível inicial de FVIII:C no plasma do doente e o nível máximo de FVIII:C pretendido para obter o nível de FVIII:C no plasma adequado, com base na recuperação média aproximada de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). A dose completa de VEYVONDI deve ser administrada, seguida de rFVIII no prazo de 10 minutos.

Cálculo da dose

Dose de VEYVONDI [UI] = dose [UI/kg] x peso corporal [kg]

### Perfusões subsequentes

Administre a perfusão de uma dose subsequente de 40 UI a 60 UI/kg de VEYVONDI a cada 8 a 24 horas, de acordo com os intervalos posológicos indicados na Tabela 1, durante o período clinicamente adequado. Para grandes episódios hemorrágicos, manter níveis mínimos de FVW:CoR superiores a 50% durante o período que se considerar necessário.

**Tabela 1. Recomendações posológicas para o tratamento de pequenas e grandes hemorragias**

<b>Hemorragia</b>	<b>Dose inicial <sup>a</sup> (UI de FVW:CoR/kg de peso corporal)</b>	<b>Dose subsequente</b>
<b>Pequena</b> (p. ex., epistaxe, hemorragia bucal, menorragia)	40 a 50 UI/kg	40 a 50 UI/kg a cada 8 a 24 horas (ou durante o período que se considerar clinicamente necessário)
<b>Grande <sup>b</sup></b> (p. ex., epistaxe grave ou refratária, menorragia, hemorragia gastrointestinal, traumatismo do sistema nervoso central, hemartrose ou hemorragia traumática)	50 a 80 UI/kg	40 a 60 UI/kg a cada 8 a 24 horas durante aproximadamente 2 a 3 dias (ou durante o período que se considerar clinicamente necessário)

<sup>a</sup>Se for efetuada a administração de rFVIII, consultar o folheto informativo do medicamento de rFVIII para obter instruções relativas à reconstituição e administração.

<sup>b</sup>Uma hemorragia pode ser considerada grande se for necessária ou potencialmente indicada uma transfusão de eritrócitos ou se ocorrer uma hemorragia num local anatómico crítico (p. ex., hemorragia intracraniana ou hemorragia gastrointestinal).

### Prevenção de hemorragias e tratamento em caso de cirurgia eletiva

Avaliar os níveis de FVIII:C antes de iniciar qualquer procedimento cirúrgico. Os níveis alvo mínimos recomendados são de 0,4 UI/ml para pequena cirurgia e cirurgia bucal e de 0,8 UI/ml para grande cirurgia.

Para assegurar níveis pré-operatórios endógenos de FVIII de, pelo menos, 0,4 UI/ml para pequena cirurgia e cirurgia bucal e 0,8 UI/ml para grande cirurgia, poderá ser administrada uma dose de 40-60 UI/kg de VEYVONDI no prazo de 12 a 24 horas (dose pré-operatória) antes de iniciar a cirurgia eletiva. No espaço de 1 hora antes da cirurgia, os doentes devem receber uma dose de VEYVONDI com base na avaliação efetuada 3 horas antes da cirurgia. A dose depende dos níveis de FVW e FVIII do doente e do tipo e gravidade da hemorragia.

Se os níveis de FVIII:C não corresponderem ao nível alvo recomendado, deve ser administrada uma dose de VEYVONDI em monoterapia, no espaço de 1 hora antes do procedimento. Se os níveis de FVIII:C não corresponderem aos níveis alvo recomendados, deve ser administrado rFVIII em conjunto com vonicog alfa para aumentar os níveis de FVW:CoR e de FVIII:C. Consulte a Tabela 2 para obter informações sobre os níveis alvo de FVIII:C recomendados.

**Tabela 2. Níveis plasmáticos alvo máximos recomendados de FVW:CoR e FVIII:C a alcançar antes da cirurgia para a prevenção de hemorragia excessiva durante e após a cirurgia**

Tipo de cirurgia	Nível plasmático alvo máximo de FVW:CoR	Nível plasmático alvo máximo de FVIII:C <sup>a</sup>	Cálculo da dose de rFVW (para administração no espaço de 1 hora antes da cirurgia) (UI de FVW:CoR necessário)
Menor	0,5-0,6 UI/ml	0,4 – 0,5 UI/ml	$\Delta^b \text{FVW:CoR} \times \text{PC (kg)} / \text{RI}^c$
Grande	1 UI/ml	0,80 - 1 UI/ml	$\Delta^b \text{FVW:CoR} \times \text{PC (kg)} / \text{RI}^c$

<sup>a</sup> Pode ser necessária uma quantidade adicional de rFVIII para atingir os níveis plasmáticos alvo máximos recomendados de FVIII:C. A orientação posológica deve ser fundamentada na RI.

<sup>b</sup>  $\Delta$  = FVW:CoR plasmático alvo máx. – FVW:CoR plasmático inicial

<sup>c</sup>RI = Recuperação Incremental medida no doente. Se a RI não estiver disponível, assumir uma RI de 0,02 UI/ml por UI/kg.

### Durante e após a cirurgia

Após o início do procedimento cirúrgico, os níveis plasmáticos de FVW:CoR e de FVIII:C devem ser monitorizados e o regime de substituição intraoperatório e pós-operatório deve ser ajustado individualmente de acordo com os resultados da farmacocinética (PK), a intensidade e a duração do desafio hemostático e as normas de cuidados da instituição. De um modo geral, a frequência da dosagem de VEYVONDI para substituição pós-operatória deve situar-se entre duas vezes ao dia e a cada 48 horas. Consulte a Tabela 3 para obter recomendações de tratamento para doses de manutenção subsequentes.

**Tabela 3. Níveis plasmáticos alvo mínimos recomendados de FVW:CoR e de FVIII:C e duração mínima do tratamento para doses de manutenção subsequentes para prevenção de hemorragia excessiva após a cirurgia**

Tipo de cirurgia	FVW:CoR Nível plasmático alvo mínimo		FVIII:C Nível plasmático alvo mínimo		Duração mínima do tratamento	Frequência das doses
	Até 72 horas pós-cirurgia	Após 72 horas pós-cirurgia	Até 72 horas pós-cirurgia	Após 72 horas pós-cirurgia		
<b>Menor</b>	$\geq 0,30$ UI/ml	-	$> 0,40$ UI/ml	-	48 horas	A cada 12 a 24 h / dia sim, dia não
<b>Grande</b>	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,30$ UI/ml	$> 0,50$ UI/ml	$> 0,40$ UI/ml	72 horas	A cada 12 a 24 h / dia sim, dia não

### Tratamento profilático

Para iniciar a profilaxia a longo prazo contra hemorragias em doentes com DVW, deve ponderar-se a administração de doses de 40 a 60 UI/kg de VEYVONDI duas vezes por semana. Dependendo da condição do doente e da resposta clínica, incluindo hemorragias intercorrentes, poderão ser necessárias doses superiores (que não excedam 80 UI/kg) e/ou um aumento da frequência da dose (até três vezes por semana).

### Nome e número de lote do medicamento

Recomenda-se vivamente que sempre que se administre VEYVONDI a um doente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados, a fim de manter uma ligação entre o doente e o número de lote do medicamento.