

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEYVONDI 650 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
VEYVONDI 1300 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VEYVONDI 650 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente 650 unità internazionali (UI) di vonicog alfa. Dopo la ricostituzione con i 5 mL di solvente fornito, VEYVONDI contiene circa 130 UI/mL di vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente 1300 unità internazionali (UI) di vonicog alfa. Dopo la ricostituzione con i 10 mL di solvente fornito, VEYVONDI contiene circa 130 UI/mL di vonicog alfa.

L'attività specifica di VEYVONDI è circa 110 UI di VWF:RCo/mg di proteina. La potenza del VWF (UI) è misurata usando il saggio dell'attività del cofattore della ristocetina della Farmacopea Europea (VWF: RCo). L'attività del cofattore della ristocetina del fattore ricombinante umano di von Willebrand è stata determinata rispetto allo Standard Internazionale per il concentrato di fattore von Willebrand (OMS).

Vonicog alfa è un fattore von Willebrand ricombinante umano purificato (rVWF). È prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) nella linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) senza l'aggiunta di proteine esogene di origine umana o animale nel processo di coltura cellulare, nella purificazione o nella formulazione finale.

Il prodotto contiene solo tracce di fattore VIII della coagulazione ricombinante umano ($\leq 0,01$ UI di FVIII/UI di VWF: RCo) come determinato utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea per il fattore VIII (FVIII).

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 650 UI contiene 5,2 mg di sodio.
Ogni flaconcino di polvere da 1300 UI contiene 10,4 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra.
Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico negli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) affetti da malattia di von Willebrand (VWD, von Willebrand Disease), quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) è inefficace o controindicato.

VEYVONDI non deve essere utilizzato nel trattamento dell'emofilia A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento della malattia di von Willebrand (VWD) deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi dell'emostasi.

Posologia

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere personalizzate secondo il giudizio clinico e in base al peso del paziente, al tipo e alla gravità degli episodi di sanguinamento/dell'intervento chirurgico e in base al monitoraggio di appropriati parametri clinici e di laboratorio. La dose basata sul peso corporeo può richiedere aggiustamenti in pazienti sottopeso o sovrappeso.

Generalmente, 1 UI/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) determina un aumento del VWF:RCo plasmatico pari a 0,02 UI/mL (2%).

L'emostasi non può essere assicurata fino a quando l'attività coagulante del fattore VIII (FVIII:C) non sia pari ad almeno 0,4 UI/mL ($\geq 40\%$ dell'attività normale). A seconda dei livelli basali di FVIII:C del paziente, una singola infusione di rVWF determinerà, nella maggior parte dei pazienti, un aumento oltre il 40% dell'attività endogena di FVIII:C entro 6 ore, con un mantenimento di questo livello fino a 72 ore dopo l'infusione. La dose e la durata del trattamento dipendono dallo stato clinico del paziente, dal tipo e dalla gravità del sanguinamento, nonché dai livelli di VWF:RCo e FVIII:C. Se il livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente è $< 40\%$ o non è noto, e in tutte le situazioni in cui si debba ottenere una correzione rapida dell'emostasi, come per il trattamento di un'emorragia acuta, di un trauma grave o in un intervento chirurgico di emergenza, è necessario somministrare un fattore VIII ricombinante insieme alla prima infusione di VEYVONDI per raggiungere un livello plasmatico emostatico di FVIII:C.

Tuttavia, se non è necessario un aumento immediato di FVIII:C oppure se il livello basale di FVIII:C è sufficiente ad assicurare l'emostasi, il medico può decidere di omettere la co-somministrazione di rFVIII durante la prima infusione di VEYVONDI.

In caso di eventi di sanguinamento grave o di interventi chirurgici maggiori che necessitano di infusioni ripetute e frequenti, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di FVIII:C per decidere se sia necessario somministrare rFVIII durante le infusioni successive al fine di evitare un aumento eccessivo di FVIII:C.

Trattamento degli episodi di sanguinamento (trattamento al bisogno)

Inizio del trattamento:

La prima dose di VEYVONDI deve essere compresa tra 40 e 80 UI/kg di peso corporeo. Si devono raggiungere livelli sostitutivi di VWF:RCo $> 0,6$ UI/mL (60%) e di FVIII:C $> 0,4$ UI/mL (40%). Nella Tabella 1 sono riportate le linee guida posologiche per il trattamento delle emorragie lievi e gravi.

Per controllare il sanguinamento, VEYVONDI deve essere somministrato con fattore VIII ricombinante se i livelli di FVIII:C sono $< 40\%$ o non sono noti. La dose di rFVIII deve essere calcolata in funzione della differenza tra il livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente e il livello di FVIII:C di picco desiderato per ottenere un livello plasmatico appropriato di FVIII:C in base al

recupero medio approssimativo di 0,02 (UI/mL)/(UI/kg). Deve essere somministrata la dose completa di VEYVONDI, seguita da rFVIII entro 10 minuti.

Calcolo della dose:

Dose di VEYVONDI [UI] = dose [UI/kg] x peso corporeo [kg]

Infusioni successive:

Deve essere infusa una dose successiva compresa tra 40 UI e 60 UI/kg di VEYVONDI ogni 8-24 ore, in base agli intervalli di somministrazione riportati nella Tabella 1, o finché sia clinicamente opportuno. Durante gravi episodi di sanguinamento, mantenere livelli di valle di VWF:RCo superiori al 50% finché lo si ritenga necessario.

In base all'esperienza durante le sperimentazioni cliniche, una volta sostituito il VWF, i livelli di FVIII endogeno rimarranno normali o quasi normali finché si continua a somministrare VEYVONDI.

Tabella 1. Raccomandazioni posologiche per il trattamento delle emorragie lievi e gravi

Emorragia	Dose iniziale^a (UI di VWF:RCo/kg di peso corporeo)	Dose successiva
Lieve (es. epistassi, sanguinamento orale, menorragia)	Da 40 a 50 UI/kg	Da 40 a 50 UI/kg ogni 8-24 ore (o finché lo si ritenga clinicamente necessario)
Grave^b (es. episodio grave o refrattario di epistassi, menorragia, sanguinamento gastrointestinale, trauma del sistema nervoso centrale, emartrosi o emorragia traumatica)	Da 50 a 80 UI/kg	Da 40 a 60 UI/kg ogni 8-24 ore per circa 2-3 giorni (o finché lo si ritenga clinicamente necessario)

^aSe viene somministrato rFVIII, vedere il foglio illustrativo del rFVIII per le istruzioni di ricostituzione e somministrazione.

^bUn sanguinamento può essere considerato grave nel caso in cui sia necessaria o potenzialmente indicata una trasfusione di eritrociti oppure se il sanguinamento si verifica in una sede anatomica critica (es. emorragia intracranica o gastrointestinale).

Prevenzione del sanguinamento/dell'emorragia e trattamento in caso di chirurgia elettiva

Prima dell'intervento chirurgico:

In pazienti con livelli di FVIII inadeguati, deve essere somministrata una dose di VEYVONDI da 40-60 UI/kg 12-24 ore prima dell'inizio della chirurgia elettiva (dose preoperatoria), per garantire livelli di FVIII endogeno preoperatori di almeno 0,4 UI/mL per gli interventi chirurgici minori e di almeno 0,8 UI/mL per gli interventi chirurgici maggiori.

Per la prevenzione del sanguinamento eccessivo in caso di chirurgia elettiva nelle 3 ore precedenti l'inizio di qualsiasi procedura chirurgica, i livelli di FVIII:C devono essere valutati. Se i livelli di FVIII:C corrispondono al livello bersaglio raccomandato di:

- almeno 0,4 UI/mL per gli interventi chirurgici minori e orali e
- almeno 0,8 UI/mL per gli interventi chirurgici maggiori,

si deve somministrare una dose del solo VEYVONDI nell'ora precedente la procedura.

Se i livelli di FVIII:C non corrispondono ai livelli bersaglio raccomandati, si deve somministrare rFVIII in aggiunta a vonicog alfa per aumentare VWF:RCo e FVIII:C nell'ora precedente la procedura. Vedere la Tabella 2 per i livelli bersaglio raccomandati di FVIII:C. La dose dipende dai livelli del VWF e FVIII del paziente, dal tipo e dalla gravità del sanguinamento atteso.

Tabella 2. Livelli bersaglio plasmatici di picco raccomandati di VWF:RCo e FVIII:C da raggiungere prima dell'intervento chirurgico per la prevenzione del sanguinamento eccessivo durante e dopo l'intervento chirurgico

Tipo di intervento chirurgico	Livello bersaglio plasmatico di picco di VWF:RCo	Livello bersaglio plasmatico di picco di FVIII:C ^a	Calcolo della dose di rVWF (da somministrare nell'ora precedente l'intervento chirurgico) (UI di VWF:RCo necessarie)
Minore	0,50-0,60 UI/mL	0,40-0,50 UI/mL	Δ^b VWF:RCo x peso corporeo (kg)/IR ^c
Maggiore	1 UI/mL	0,80-1 UI/mL	Δ^b VWF:RCo x peso corporeo (kg)/IR ^c

^a Potrebbe essere necessario ulteriore rFVIII per raggiungere i livelli bersaglio plasmatici di picco raccomandati di FVIII:C. Le linee guida posologiche devono essere basate sull'IR.

^b Δ = VWF:RCo bersaglio plasmatico di picco – VWF:RCo plasmatico basale

^cIR = recupero incrementale misurato nel soggetto. Se l'IR non è disponibile, presumere un IR di 0,02 UI/mL per UI/kg.

Durante e dopo l'intervento chirurgico:

Dopo l'inizio della procedura chirurgica, i livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C devono essere monitorati e il regime di sostituzione intra e post-operatorio deve essere personalizzato in funzione dei risultati farmacocinetici, dell'intensità e della durata del problema legato all'emostasi, nonché in base allo standard di trattamento della struttura sanitaria. In generale, la frequenza di somministrazione di VEYVONDI per la sostituzione post-operatoria deve essere compresa da due volte al giorno a ogni 48 ore. Vedere la Tabella 3 per le raccomandazioni di trattamento per le dosi successive di mantenimento.

Tabella 3. Livelli bersaglio plasmatico di valle raccomandati di VWF:RCo e FVIII:C e durata minima del trattamento per le dosi successive di mantenimento per la prevenzione del sanguinamento eccessivo dopo l'intervento chirurgico

Tipo di intervento chirurgico	Livello bersaglio plasmatico di valle di VWF:RCo		Livello bersaglio plasmatico di valle di FVIII:C		Durata minima del trattamento	Frequenza di somministrazione
	Fino a 72 ore dopo l'intervento chirurgico	Oltre 72 ore dopo l'intervento chirurgico	Fino a 72 ore dopo l'intervento chirurgico	Oltre 72 ore dopo l'intervento chirurgico		
Minore	≥0,30 UI/mL	-	>0,40 UI/mL	-	48 ore	Ogni 12-24 ore/a giorni alterni
Maggiore	>0,50 UI/mL	>0,30 UI/mL	>0,50 UI/mL	>0,40 UI/mL	72 ore	Ogni 12-24 ore/a giorni alterni

Trattamento profilattico

Per iniziare la profilassi a lungo termine contro i sanguinamenti nei pazienti affetti da VWD, devono essere prese in considerazione dosi da 40 a 60 UI/kg di VEYVONDI somministrate due volte a settimana. A seconda delle condizioni del paziente e della risposta clinica, comprese le emorragie intercorrenti, potrebbero essere necessarie dosi più elevate (non superiori a 80 UI/kg) e/o un aumento della frequenza di somministrazione (fino a tre volte alla settimana).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VEYVONDI nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

VEYVONDI è per uso endovenoso. Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione.

La velocità di somministrazione deve essere sufficientemente lenta da assicurare il comfort del paziente, fino a un massimo di 4 mL/min. Tenere sotto osservazione il paziente per la comparsa di qualsiasi reazione immediata. Nel caso abbia luogo una qualsiasi reazione, come la tachicardia, correlabile alla somministrazione del prodotto, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con sanguinamento attivo, si raccomanda di co-somministrare un prodotto a base di FVIII insieme a VEYVONDI come trattamento di prima linea e in funzione dei livelli di attività del FVIII (vedere paragrafo 4.2).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni da ipersensibilità

Si sono verificate reazioni da ipersensibilità (inclusa anafilassi). I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura devono essere informati su quali siano i primi segni di reazioni da ipersensibilità che potrebbero comprendere, ma non sono limitati a, tachicardia, costrizione toracica, sibilo e/o sofferenza respiratoria acuta, ipotensione, orticaria generalizzata, prurito, rinocongintivite, angioedema, letargia, nausea, vomito, parestesia, irrequietezza e potrebbero evolvere in shock anafilattico. In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

I pazienti devono essere monitorati attentamente e tenuti sotto accurata osservazione per accertare la comparsa di eventuali sintomi per l'intera durata dell'infusione. In caso di comparsa di segni e sintomi di reazioni allergiche gravi, interrompere immediatamente la somministrazione di VEYVONDI e fornire una terapia di supporto appropriata.

Devono essere immediatamente disponibili misure e trattamenti medici adeguati da utilizzare in caso di potenziale reazione anafilattica, in particolare per i pazienti con anamnesi di reazioni allergiche.

VEYVONDI contiene quantità in tracce di immunoglobuline G murine (MuIgG) e proteine di criceto (inferiori o pari a 2 ng/UI di VEYVONDI). I pazienti trattati con questo prodotto potrebbero sviluppare reazioni da ipersensibilità a queste proteine di mammiferi non umani. VEYVONDI contiene quantità in tracce di fattore VIII della coagulazione ricombinante.

Trombosi ed embolia

Esiste il rischio che si manifestino eventi trombotici, in particolare nei pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti per la trombosi, inclusi livelli bassi di ADAMTS13. Pertanto, i pazienti a rischio devono essere monitorati per individuare i primi segni di trombosi e devono essere istituite misure di profilassi contro la tromboembolia in base alle raccomandazioni e al trattamento standard attuali.

Nei pazienti che hanno necessità di dosi frequenti di VEYVONDI in associazione con fattore VIII ricombinante, si deve monitorare il livello plasmatico dell'attività di FVIII:C per evitare un livello plasmatico eccessivo prolungato di FVIII:C, che potrebbe aumentare il rischio di eventi trombotici. Qualsiasi FVIII che venga somministrato insieme a VEYVONDI deve essere un prodotto FVIII puro. La combinazione con un prodotto a base di FVIII contenente VWF determinerebbe un rischio eccessivo di eventi trombotici.

Anticorpi neutralizzanti (inibitori)

I pazienti con VWD, specialmente di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il fattore von Willebrand (inibitori). Se non viene raggiunto il livello atteso di attività plasmatica di VWF:RC₀ o se una dose appropriata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, sarà opportuno effettuare un saggio appropriato in modo da accertare l'eventuale presenza di inibitori del fattore von Willebrand. Nei pazienti con livelli elevati di anticorpi neutralizzanti anti-VWF, la terapia con fattore von Willebrand può rivelarsi inefficace e sarà opportuno prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche per ottenere l'emostasi.

Il trattamento dei pazienti VWD che presentano anticorpi leganti ad alto titolo (a causa di un precedente trattamento con pdVWF) può richiedere una dose superiore per superare l'effetto legante dell'anticorpo e tali pazienti potrebbero essere gestiti clinicamente con la somministrazione di dosi superiori di vonicog alfa basate sui dati di farmacocinetica per ogni singolo paziente.

Considerazioni correlate agli eccipienti

Questo medicinale contiene 5,2 mg di sodio in ogni flaconcino da 650 UI o 10,4 mg di sodio in ogni flaconcino da 1300 UI, equivalente al 2,2% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto, ipotizzando un peso corporeo di 70 kg e una dose di 80 UI/kg di peso corporeo. Ciò deve essere tenuto in debita considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni dei prodotti a base di fattore von Willebrand umano con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con VEYVONDI.

Gravidanza

Non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di donne in gravidanza o in allattamento. VEYVONDI deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se espressamente indicato e tenendo in considerazione che il parto conferisce un aumento del rischio di eventi emorragici in queste pazienti.

Allattamento

Non è noto se VEYVONDI sia escreto nel latte materno. Pertanto, VEYVONDI deve essere somministrato a donne in gravidanza o durante l'allattamento con deficit di fattore di von Willebrand solo se espressamente indicato. Il personale sanitario deve soppesare i rischi potenziali e prescrivere VEYVONDI solo ove sia necessario.

Fertilità

Gli effetti di VEYVONDI sulla fertilità non sono stati stabiliti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VEYVONDI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con VEYVONDI si possono verificare le seguenti reazioni avverse: reazioni da ipersensibilità o allergiche, eventi tromboembolici, formazione di inibitori contro il VWF.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 4 elenca le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici, negli studi di sicurezza post-autorizzazione o nei rapporti post-commercializzazione.

Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Riassunto delle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici, gli studi di sicurezza post-autorizzazione o la post-commercializzazione con VEYVONDI nella malattia di von Willebrand

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa per termine preferito	Categoria di frequenza per soggetto	Numero e frequenza per soggetto ^a (N=100) n (%)
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	12 (12,00)
	Capogiro	Comune	3 (3,00)
	Vertigine	Comune	2 (2,00)
	Disgeusia	Comune	1 (1,00)
	Tremore	Comune	1 (1,00)
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune	1 (1,00)
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda	Comune	1 (1,00)
	Iperensione	Comune	1 (1,00)
	Vampata di calore	Comune	1 (1,00)
Patologie gastrointestinali	Vomito	Comune	3 (3,00)
	Nausea	Comune	3 (3,00)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito generalizzato	Comune	2 (2,00)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fastidio al torace	Comune	1 (1,00)
	Parestesia in sede di infusione	Comune	1 (1,00)
	Reazione correlata all'infusione (tra cui tachicardia, rossore, eruzione cutanea, dispnea, visione offuscata)	Non nota	
Esami diagnostici	Inversione dell'onda T dell'elettrocardiogramma	Comune	1 (1,00)
	Frequenza cardiaca aumentata	Comune	1 (1,00)

^a **Frequenza per soggetto:** Numero totale di soggetti che accusano l'EA (correlato e non) diviso per il numero totale di soggetti (N) e moltiplicato per 100. Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili (osservati durante la sorveglianza post-commercializzazione).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nel corso delle sperimentazioni cliniche è stato segnalato un caso di trombosi venosa profonda (TVP) clinicamente asintomatico in un soggetto incluso nello studio di chirurgia, sottoposto a sostituzione totale dell'anca.

Inoltre, in un paziente anziano, è stato segnalato spontaneamente un caso di trombosi venosa profonda dopo l'immissione in commercio.

Ipersensibilità

Esiste la possibilità di sviluppare reazioni da ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, sensazione di bruciore e di dolore pungente in sede di infusione, brividi, rossore, rinocongiuntivite, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, vellicchio, vomito, respiro sibilante) che in alcuni casi possono evolvere in anafilassi (compreso shock).

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di Tipo 3, possono molto raramente sviluppare anticorpi neutralizzanti il fattore von Willebrand (inibitori). In tal caso, la loro presenza può essere resa manifesta dall'inadeguatezza della risposta clinica. Tali anticorpi possono presentarsi in stretta associazione con reazioni da ipersensibilità o anafilattiche. Pertanto, i pazienti che hanno avuto esperienze di reazioni da ipersensibilità o anafilattiche devono essere sottoposti ad analisi e valutati per la presenza di inibitori.

In tutti i suddetti casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Trombogenicità

Esiste il rischio che si manifestino eventi trombotici, in particolare nei pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti, inclusi livelli bassi di ADAMTS13. Pertanto, i pazienti a rischio devono essere monitorati per individuare i primi segni di trombosi e devono essere istituite misure di profilassi contro la tromboembolia in base alle raccomandazioni e al trattamento standard attuali.

Immunogenicità

L'immunogenicità di VEYVONDI è stata valutata nel corso di studi clinici mediante il monitoraggio dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti il VWF e il FVIII, nonché di anticorpi leganti il VWF, la furina, le proteine di ovaio di criceto cinese (CHO) e le IgG murine. Non è stato osservato lo sviluppo emergente dal trattamento di anticorpi neutralizzanti il VWF umano o di anticorpi neutralizzanti il rFVIII umano. Uno dei 100 soggetti trattati con VEYVONDI in contesto peri-operatorio durante le sperimentazioni cliniche ha sviluppato anticorpi emergenti dal trattamento leganti il VWF dopo un intervento chirurgico per il quale non sono stati segnalati eventi avversi o carenza di efficacia emostatica. Dopo il trattamento con VEYVONDI non sono stati osservati anticorpi leganti le impurità quali furina ricombinante, proteine di CHO o IgG murine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Con il fattore von Willebrand non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio importante possono verificarsi eventi tromboembolici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattore della coagulazione del sangue, fattore von Willebrand, codice ATC: B02BD10

Meccanismo d'azione

VEYVONDI è un fattore von Willebrand ricombinante (rVWF) umano. VEYVONDI agisce nello stesso modo del fattore von Willebrand endogeno.

La somministrazione di VEYVONDI consente la correzione delle anomalie emostatiche nei pazienti che soffrono di deficit del fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand) a due livelli:

- VEYVONDI ristabilisce l'adesione piastrinica al sub-endotelio vascolare del sito vascolare danneggiato (dato che si lega sia alla matrice del sub-endotelio vascolare [es. collagene] che alla membrana piastrinica), fornendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla riduzione del tempo di sanguinamento. Questo effetto si verifica immediatamente ed è noto che dipende in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina.
- VEYVONDI produce una correzione ritardata del deficit di fattore VIII associato. Con la somministrazione endovenosa, VEYVONDI si lega al fattore VIII endogeno (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando questo fattore, evita la sua rapida degradazione. È per questo che la somministrazione di VEYVONDI riporta il livello di FVIII:C alla normalità come effetto secondario. Dopo la prima somministrazione dell'infusione, si prevede che il livello di FVIII:C aumenti oltre il 40% entro 6 ore e raggiunga valori di picco entro 24 ore nella maggior parte dei pazienti, a seconda del livello basale di FVIII:C.

VEYVONDI è un rVWF che contiene multimeri molto grandi in aggiunta a tutti i multimeri presenti nel plasma perché durante il processo di produzione non è esposto alla proteolisi da parte di ADAMTS13.

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di sicurezza clinica, efficacia e farmacocinetica sono stati valutati in 4 studi completati (070701, 071001, 071101 e 071301) nei quali sono stati arruolati pazienti con VWD. Complessivamente, durante la fase di sviluppo clinico, sono stati esposti a VEYVONDI 112 soggetti distinti (100 soggetti distinti con VWD negli studi 070701, 071001, 071101 e 071301 e 12 soggetti con emofilia A nello studio 071104).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con VEYVONDI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di von Willebrand (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di VEYVONDI è stata determinata in tre sperimentazioni cliniche mediante la valutazione dei livelli plasmatici di VWF:RCo, dell'antigene del fattore von Willebrand (VWF:Ag) e dell'attività del legame al collagene del fattore di von Willebrand (VWF:CB). In tutti e tre gli studi, i soggetti sono stati valutati nello stato di non sanguinamento. Si è osservato un aumento prolungato di FVIII:C per sei ore dopo una singola infusione di VEYVONDI.

La Tabella 5 riassume la farmacocinetica di VEYVONDI dopo infusioni di 50 UI/kg (PK₅₀) o 80 UI/kg (PK₈₀) di VWF:RCo. La durata media dell'infusione è stata di 16,5 minuti (SD ± 3,51 minuti) per 50 UI/kg (PK₅₀) e 11,8 minuti (± 2,86 minuti) per 80 UI/kg (PK₈₀) di VWF:RCo.

Tabella 5. Valutazione della farmacocinetica di VWF:RCo^f

Parametro	Fase 1 PK ₅₀ VEYVONDI con octocog alfa ^g (Studio 070701) Media (IC al 95%) DS	Fase 3 PK ₅₀ VEYVONDI (Studio 071001) Media (IC al 95%) DS	Fase 3 PK ₈₀ VEYVONDI (Studio 071001) Media (IC al 95%) DS	Chirurgia - PK ₅₀ VEYVONDI (studio 071101) Media (IC al 95%) SD
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
Cl ^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 alla 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} / Dose ^e	33,4 (27,2; 39,5) 13,87	42,1 (37,3; 46,9) 8,31	36,8 (31,8; 41,8) 8,97	37,5 (25,3; 49,7) 18,14

^a[ore], ^b[dL/kg/ore], ^c[(UI/dL)/(UI VWF:RCo/kg)], ^d[(h*UI/dL)], ^e[(h*UI/dL)/(UI VWF:RCo/kg)],

^f[Sono stati utilizzati saggi di VWF:RCo con diversi intervalli di sensibilità e operativi: fase 1: saggio automatizzato 0,08-1,50 UI/mL e saggio manuale di sensibilità 0,01-0,08 UI/mL; fase 3: saggio automatizzato 0,08-1,50 UI/mL,

^g Questa sperimentazione è stata condotta con ADVATE, un fattore VIII ricombinante

Un'analisi esplorativa dei dati combinati degli studi 070701 e 071001 ha indicato un tempo di residenza medio maggiore statisticamente significativo (a livello del 5%), un'emivita terminale più lunga statisticamente significativa (a livello del 5%) e un AUC_{0-inf} più ampio statisticamente significativo (a livello del 5%) per quanto riguardava VWF:RCo a seguito di somministrazione di VEYVONDI (50 UI/kg VWF:RCo) e di somministrazione combinata di VEYVONDI e octocog alfa (50 UI/kg VWF:RCo e 38,5 UI/kg rFVIII) rispetto alla somministrazione di pdVWF e pdFVIII (50 UI/kg pdVWF:RCo and 38,5 UI/kg pdFVIII).

Inoltre, sono state effettuate valutazioni di farmacocinetica complete di VEYVONDI a seguito di dosi singole e multiple nello studio 071301, che hanno esaminato il trattamento profilattico a lungo termine in un totale di 23 soggetti con VWD grave (N=3 tipo 1, N=1 tipo 2A, N=1 tipo 2B, N=18 tipo 3). I parametri di farmacocinetica derivati da queste valutazioni hanno confermato i risultati delle sperimentazioni precedenti (vedere la Tabella 5 sopra) e un confronto statistico dei principali parametri di farmacocinetica per il VWF tra l'inizio e il mese 12 del trattamento profilattico non ha rivelato alcuna differenza significativa.

I dati di farmacocinetica del VWF (N=100) nei diversi studi sono stati valutati utilizzando un approccio di modellazione e simulazione della PK della popolazione. Questi risultati hanno confermato che la PK di VWF:RCo è sia indipendente dalla dose (intervallo: da 2,0 a 80 UI/kg) sia indipendente dal tempo (fino a 1,5 anni). Le valutazioni delle covariate non hanno indicato alcun effetto clinicamente significativo del genere e dell'etnia sulla PK di VWF:RCo; il peso corporeo è stato identificato come una covariata significativa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità, sulla compromissione della fertilità e sullo sviluppo fetale. In un modello di perfusione *ex vivo* nella placenta umana, è stato dimostrato che VEYVONDI non attraversa la barriera placentare umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio citrato (E 331)
Glicina (E 640)
Trealosio diidrato
Mannitolo (E 421)
Polisorbato 80 (E 433)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni.

Periodo di validità dopo ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a 25 °C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VEYVONDI 650 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascuna confezione contiene:

- polvere in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo di gomma butilica.

- 5 mL di solvente in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo di gomma (clorobutilica o bromobutilica)
- un dispositivo di ricostituzione (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascuna confezione contiene:

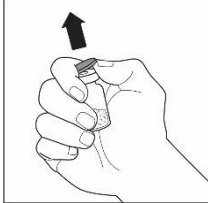

- polvere in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo di gomma butilica.
- 10 mL di solvente in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo di gomma (bromobutilica)
- un dispositivo di ricostituzione (Mix2Vial)

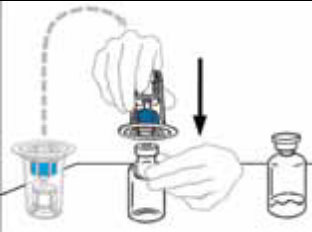
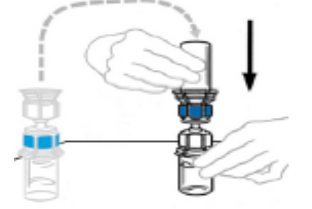

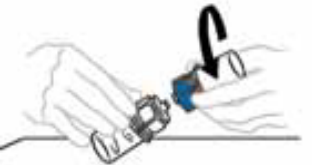
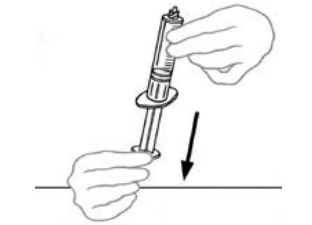

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

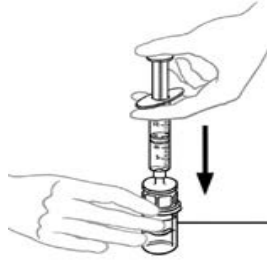
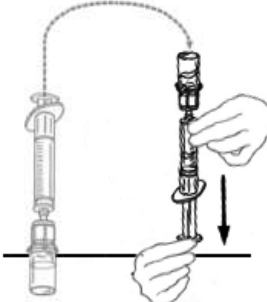

Istruzioni generali

- Prima della preparazione, controllare la data di scadenza e accertarsi che la polvere di VEYVONDI e l'acqua per preparazioni iniettabili (solvente) siano a temperatura ambiente. Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulle etichette e sulla scatola.
- Durante la procedura di ricostituzione utilizzare una tecnica antisettica (condizioni di pulizia e basso contenuto di germi) e una superficie di lavoro piana. Lavarsi le mani e indossare guanti puliti (l'uso dei guanti è facoltativo).
- Utilizzare il prodotto ricostituito (dopo la miscelazione della polvere con l'acqua in dotazione) non appena possibile ed entro tre ore. È possibile conservare il prodotto ricostituito a temperatura ambiente non superiore a 25 °C per un massimo di tre ore.
- Prima della preparazione, accertarsi che il flaconcino della polvere di VEYVONDI e l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili (solvente) siano a temperatura ambiente.
- Utilizzare siringhe di plastica con questo prodotto perché le proteine che contiene tendono ad aderire alla superficie delle siringhe di vetro.
- Non miscelare vonicog alfa con altri medicinali ad esclusione di octocog alfa (ADVATE).

Istruzioni per la ricostituzione ed applicazione

	Passaggi	Esempio di immagine
1	Togliere le capsule di chiusura dai flaconcini di polvere e di solvente di VEYVONDI per esporre il centro dei tappi di gomma.	
2	Prima dell'uso, pulire ogni tappo per alcuni secondi con un diverso tampone sterile imbevuto di alcool (o altra soluzione sterile idonea suggerita dal medico o dal centro di trattamento dell'emofilia) per disinfettare. Lasciare asciugare il tappo di gomma. Posizionare i flaconcini su una superficie piana.	
3	Aprire la confezione del dispositivo Mix2Vial staccando completamente il coperchio, senza toccare l'interno della confezione. Non estrarre il dispositivo Mix2Vial dalla confezione.	N/A

4	<p>Capovolgere la confezione del dispositivo Mix2Vial e posizionarla sopra la parte superiore del flaconcino del solvente. Inserire con decisione la punta di plastica blu del dispositivo nel centro del tappo del flaconcino del solvente, premendo verso il basso. Afferrare la confezione per il bordo e sollevarla dal dispositivo Mix2Vial. Fare attenzione a non toccare la punta di plastica trasparente. Il flaconcino del solvente ora è collegato al dispositivo Mix2Vial ed è pronto per essere collegato al flaconcino di VEYVONDI.</p>	
5	<p>Per collegare il flaconcino del solvente al flaconcino di VEYVONDI, capovolgere il flaconcino del solvente e posizionarlo sopra il flaconcino contenente la polvere di VEYVONDI. Inserire completamente la punta di plastica trasparente nel tappo del flaconcino di VEYVONDI, premendo con decisione verso il basso. Eseguire immediatamente questa operazione per evitare l'ingresso di germi nel liquido. Il solvente fluirà nel flaconcino di VEYVONDI per effetto del vuoto. Verificare che sia stato trasferito tutto il solvente. Non utilizzare in caso di perdita del vuoto e se il solvente non fluisce nel flaconcino di VEYVONDI.</p>	
6	<p>Agitare i flaconcini collegati con un movimento circolare lento e continuo oppure lasciare riposare il prodotto ricostituito per 5 minuti, quindi agitare con un movimento circolare delicato per accertarsi che la polvere si sia sciolta completamente. Non agitare. Questa operazione comprometterebbe il prodotto. Non refrigerare dopo la ricostituzione.</p>	
7	<p>Scollegare i due lati del dispositivo Mix2Vial l'uno dall'altro tenendo con una mano il lato di plastica trasparente del dispositivo Mix2Vial collegato al flaconcino di VEYVONDI e con l'altra mano il lato di plastica blu del dispositivo Mix2Vial collegato al flaconcino del solvente. Ruotare il lato di plastica blu in senso antiorario e separare delicatamente i due flaconcini. Non toccare l'estremità del connettore di plastica collegato al flaconcino di VEYVONDI contenente il prodotto disciolto. Posizionare il flaconcino di VEYVONDI su una superficie di lavoro piana. Eliminare il flaconcino di solvente vuoto.</p>	
8	<p>Aspirare aria nella siringa monouso di plastica sterile vuota, tirando indietro lo stantuffo. La quantità di aria deve essere pari alla quantità di VEYVONDI ricostituito che si aspirerà dal flaconcino.</p>	
9	<p>Lasciando il flaconcino di VEYVONDI (contenente il prodotto ricostituito) sulla superficie di lavoro piana, collegare la siringa al connettore di plastica trasparente, quindi ruotare la siringa in senso orario.</p>	

10	Tenere il flaconcino con una mano e utilizzare l'altra mano per trasferire tutta l'aria dalla siringa al flaconcino.	
11	Capovolgere la siringa e il flaconcino di VEYVONDI collegati, in modo che il flaconcino si trovi al di sopra. Accertarsi di tenere premuto lo stantuffo della siringa. Aspirare VEYVONDI nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo.	
12	Non trasferire la soluzione avanti e indietro tra la siringa e il flaconcino. Tale operazione potrebbe danneggiare il medicinale. Quando si è pronti per l'infusione, scollegare la siringa ruotandola in senso antiorario. Ispezionare visivamente la siringa per l'eventuale presenza di particelle; la soluzione deve essere limpida e incolore. Se si notano scaglie o particelle, non usare la soluzione e informare il medico.	
13	Se per preparare la dose è necessario più di un flaconcino di VEYVONDI: <ul style="list-style-type: none"> • Lasciare la siringa collegata al flaconcino fino a quando non sia pronto il flaconcino aggiuntivo. • Seguire la procedura di ricostituzione riportata sopra (passaggi da 2 a 8) per preparare il flaconcino aggiuntivo di VEYVONDI utilizzando un nuovo dispositivo Mix2Vial per ogni flaconcino. 	
14	È possibile aspirare il contenuto di due flaconcini nella stessa siringa. NOTA: quando si trasferisce l'aria in un secondo flaconcino di VEYVONDI per poi aspirarlo in una siringa, orientare il flaconcino e la siringa collegata in modo che il flaconcino si trovi al di sopra.	

Istruzioni per la somministrazione

Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione preparata nella siringa per rilevare l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle). Non è infrequente che dopo la ricostituzione rimangano ancora alcune scaglie o particelle nel **flaconcino del prodotto**. Il filtro incluso nel dispositivo Mix2Vial rimuove completamente queste particelle. La filtrazione non influenza i calcoli della dose. **La soluzione nella siringa** non deve essere utilizzata se è torbida oppure se contiene scaglie o particelle dopo la filtrazione.

1. Collegare l'ago per infusione a una siringa contenente la soluzione di VEYVONDI. Per comodità, è preferibile utilizzare un set di infusione con alette (a farfalla). Rivolgere l'ago verso l'alto ed eliminare eventuali bolle d'aria picchiando delicatamente la siringa con un dito, quindi spingere lentamente e attentamente l'aria fuori dalla siringa e dall'ago.

2. Applicare un laccio e preparare la sede di infusione pulendo bene la cute con un tampone sterile imbevuto di alcool (o altra soluzione sterile idonea suggerita dal medico o dal centro di trattamento dell'emofilia).
3. Inserire l'ago nella vena e togliere il laccio. Eseguire l'infusione di VEYVONDI lentamente, a una velocità non superiore a 4 mL al minuto. Scollegare la siringa vuota. Se per la dose sono necessarie più siringhe, collegare e somministrare ogni siringa aggiuntiva di VEYVONDI una per volta.

Nota:

Non togliere l'ago a farfalla fino a quando non sia stata completata l'infusione di tutte le siringhe e non toccare la porta Luer di collegamento alla siringa.

Se è stato prescritto un fattore VIII ricombinante, somministrarlo entro 10 minuti dalla fine dell'infusione di VEYVONDI.

4. Estrarre l'ago dalla vena e comprimere con una garza sterile sulla sede di infusione per alcuni minuti.

Nel caso in cui siano necessari volumi elevati di VEYVONDI, è possibile unire due flaconcini. Il contenuto di ciascun prodotto ricostituito di VEYVONDI può essere aspirato in un'unica siringa. Tuttavia, in questi casi la soluzione inizialmente ricostituita di VEYVONDI non deve essere ulteriormente diluita.

Somministrare la soluzione lentamente per via endovenosa (vedere paragrafo 4.2) senza superare una velocità di 4 mL/min.

Non riposizionare il cappuccio dell'ago. Mettere l'ago, la siringa e i flaconcini vuoti di VEYVONDI e di solvente in un contenitore per oggetti appuntiti con pareti rigide, per uno smaltimento appropriato. Non smaltire questi articoli nei rifiuti domestici indifferenziati.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2018
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11/2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

AIC	Descrizione	Prezzo al pubblico	Classe di rimborsabilità	Regime di fornitura
046994012/E	650 UI - polvere e solvente per soluzione iniettabile - uso endovenoso - polvere: flaconcino (vetro) 650 UI; solvente: flaconcino (vetro) 5 ml (130 UI/ml) - 1 flaconcino + 1 flaconcino + dispositivo di ricostituzione	€ 1.859,00	C	OSP (Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile)
046994024/E	1300 UI - polvere e solvente per soluzione iniettabile - uso endovenoso - Polvere: flaconcino (vetro) 1300 UI; solvente: flaconcino (vetro) 10 ml (130 UI/ml) - 1 Flaconcino + 1 flaconcino + dispositivo di ricostituzione	€ 3.718,00	C	OSP (Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile)