

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Номиналното съдържание на всеки флакон с прах е 650 международни единици (IU) вониког алфа (vonicog alfa).

След реконституиране с предоставените 5 ml разтворител, VEYVONDI съдържа приблизително 130 IU/ml вониког алфа.

VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Номиналното съдържание на всеки флакон с прах е 1 300 международни единици (IU) вониког алфа (vonicog alfa).

След реконституиране с предоставените 10 ml разтворител, VEYVONDI съдържа 130 IU/ml вониког алфа.

Специфичната активност на VEYVONDI е приблизително 110 IU VWF:RCo/mg протеин. Активността на VWF (IU) е измерена чрез метода за ристоцетин кофакторна активност (VWF:RCo) съгласно Европейската фармакопея. Ристоцетин кофакторната активност на рекомбинантния човешки фактор на von Willebrand е определена спрямо международния стандарт за концентрат на фактора на von Willebrand (C3O).

Вониког алфа е пречистен рекомбинантен човешки фактор на von Willebrand (rVWF). Произвежда се по рекомбинантна ДНК (pДНК) технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (CHO) без добавяне на екзогенен протеин, получен от хора или животни, в процеса на клетъчно култивиране, пречистване или получаване на крайната лекарствена форма.

Продуктът съдържа само следи от човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII ($\leq 0,01$ IU FVIII / IU VWF:RCo), определени чрез хромогенния метод за фактор VIII (FVIII) съгласно Европейската фармакопея.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с 650 IU прах съдържа 5,2 mg натрий.

Всеки флакон с 1 300 IU прах съдържа 10,4 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял до почти бял лиофилизиран прах
Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика и лечение на кръвоизлив или хирургично кървене при възрастни (на възраст 18 години и повече) с болест на von Willebrand (VWD), когато самостоятелното лечение с дезмопресин (DDAVP) е неефективно или противопоказано.

VEYVONDI не трябва да се използва при лечение на хемофилия А.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението на болестта на von Willebrand (VWD) трябва да бъде проследявано от лекар с опит в лечението на нарушения на хемостазата.

Дозировка

Дозата и честотата на приложение трябва да са съобразени с отделния пациент според клиничната преценка и въз основа теллото на пациента, типа и тежестта на епизодите на кървене/хирургичната интервенция и проследяване на съответните клинични и лабораторни показатели. Може да е необходимо дозирането въз основа на телесното тегло да се коригира при пациенти с поднормено или наднормено тегло.

Обикновено 1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/вониког алфа) повишава VWF:RCo в плазмата с 0,02 IU/ml (2%).

Не може да се гарантира хемостаза, докато коагулационната активност на фактор VIII (FVIII:C) не достигне поне 0,4 IU/ml ($\geq 40\%$ от нормалната активност). В зависимост от изходните нива на FVIII:C при повечето пациенти еднократна инфузия с rVWF в рамките на 6 часа ще доведе до повишение над 40% в активността на ендогенния FVIII:C и ще поддържа това ниво до 72 часа след инфузията. Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, типа и тежестта на хеморагията и нивата както на VWF:RCo, така и на FVIII:C. Ако изходното ниво на FVIII:C в плазмата на пациента е $< 40\%$ или е неизвестно и при всички случаи, когато трябва да се постигне бързо коригиране на хемостазата, като например лечение на остра хеморагия, тежка травма или спешна операция, е необходимо да се приложи продукт с рекомбинантен фактор VIII заедно с първата инфузия на VEYVONDI, за да се постигне хемостатично ниво на FVIII:C в плазмата.

Ако обаче не е необходимо незабавно повишаване на FVIII:C или ако изходното ниво на FVIII:C е достатъчно за постигане на хемостаза, лекарят може да реши да пропусне едновременно приложение на rFVIII при първата инфузия с VEYVONDI.

В случаи на големи кръвоизливи или големи операции, налагащи многократни чести инфузии, се препоръчва проследяване на нивата на FVIII:C, за да се определи дали е необходим rFVIII за последващите инфузии с цел да се избегне прекомерно повишаване на FVIII:C.

Лечение на епизоди на кървене (лечение при необходимост)

Започване на лечението

Първата доза VEYVONDI трябва да е от 40 до 80 IU/kg телесно тегло. Трябва да се постигне ниво на заместване на VWF:RCo $> 0,6$ IU/ml (60%) и FVIII:C $> 0,4$ IU/ml (40%). В таблица 1 са предоставени насоки за дозиране при лечение на леки и големи кръвоизливи.

За контролиране на хеморагия VEYVONDI трябва да се прилага с рекомбинантен фактор VIII, ако нивата на FVIII:C са $< 40\%$ или неизвестни. Дозата на rFVIII трябва да се изчисли спрямо разликата между изходното ниво на FVIII:C в плазмата на пациента и желаното максимално ниво на FVIII:C, за да се постигне подходящо ниво на FVIII:C в плазмата въз основа на

приблизително средно възстановяване 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Трябва да се приложи цялата доза VEYVONDI, последвана от rFVIII до 10 минути.

Изчисляване на дозата

Доза VEYVONDI [IU] = доза [IU/kg] x телесно тегло [kg]

Последващи инфузии

Трябва да се влива последваща доза от 40 IU до 60 IU/kg VEYVONDI на всеки 8 до 24 часа съобразно дозовия диапазон в таблица 1 или докато е клинично обосновано. При случаи на тежко кървене поддържайте минимални нива на VWF:RCo над 50% толкова дълго, колкото е необходимо.

Въз основа на опита от клинични проучвания, след заместване на VWF, ендогенните нива на FVIII остават нормални или близки до нормалните, при положение че продължава прилагането на VEYVONDI.

Таблица 1. Препоръки за дозиране при лечение на леки и тежки хеморагии

Хеморагия	Първоначална доза ^a (IU VWF:RCo/kg телесно тегло)	Последваща доза
Лека (напр. епистаксис, кървене от устата, менорагия)	40 до 50 IU/kg	40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо)
Тежка^b (напр. тежък или рефрактерен епистаксис, менорагия, стомашно-чревно кървене, травма на централната нервна система, хемартроза или травматична хеморагия)	50 до 80 IU/kg	40 до 60 IU/kg на всеки 8 до 24 часа приблизително за 2 – 3 дни (или докато се счита за клинично необходимо)

^a Ако се прилага rFVIII, вижте указанията за реконституиране и прилагане в листовката на rFVIII.

^b Едно кървене може да се счита за тежко, ако се налага или е потенциално показана трансфузия на червени кръвни клетки или ако кървенето възниква в критична анатомична област (напр. вътречерепна или стомашно-чревна хеморагия).

Превенция на кървене/хеморагия и лечение в случай на планова операция

Преди операция

При пациенти с неадекватни нива на FVIII трябва да се приложи доза от 40 – 60 IU/kg VEYVONDI 12 – 24 часа преди началото на плановата операция (предоперативна доза), за да се гарантират предоперативните нива на ендогенен FVIII от най-малко 0,4 IU/ml за лека операция и най-малко 0,8 IU/ml за тежка операция.

За превенция на прекомерно кървене в случай на планова операция до 3 часа преди началото на каквато и да е хирургична интервенция трябва да се оценят нивата на FVIII:C. Ако нивата на FVIII:C са в препоръчителното таргетно ниво от:

- най-малко 0,4 IU/ml за малка и орална хирургична интервенция и
- най-малко 0,8 IU/ml за голяма операция,

трябва да се приложи самостоятелна доза VEYVONDI до 1 час преди интервенцията.

Ако нивата на FVIII:C не са в препоръчителните целеви нива, в допълнение към вониког алфа трябва да се приложи rFVIII за повишаване на VWF:RCo и FVIII:C до 1 час преди интервенцията. Моля, вижте таблица 2 за препоръчителните целеви нива на FVIII:C. Дозата зависи от нивата на VWF и FVIII на пациента, типа и тежестта на очакваното кървене.

Таблица 2. Препоръчителни целеви максимални плазмени нива на VWF:RCo и FVIII:C, които да се достигнат преди операцията за превенция на прекомерно кървене по време на операцията и след нея

Вид операция	Таргетно максимално ниво на VWF:RCo в плазмата	Таргетно максимално ниво на FVIII:C в плазмата ^a	Изчисляване на дозата rVWF (да се приложи до 1 час преди операцията) (необходими IU VWF:RCo)
Малка	0,50 – 0,60 IU/ml	0,40 – 0,50 IU/ml	$\Delta^6 \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^b$
Голяма	1 IU/ml	0,80 – 1 IU/ml	$\Delta^6 \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^b$

^a Може да е необходим допълнителен rFVIII за достигане на препоръчителните максимални целеви нива на FVIII:C в плазмата. Насоките за дозиране трябва да са съобразени с IR.

^b Δ = Таргетно максимално ниво на VWF:RCo в плазмата – изходно ниво на VWF:RCo в плазмата

^b IR = Инкрементно възстановяване, измерено при пациента. Ако не е налице IR, приемерете IR 0,02 IU/ml на IU/kg.

По време на и след операцията

След започване на хирургичната интервенция трябва да се проследяват нивата на VWF:RCo и FVIII:C в плазмата, а схемата на заместване по време на операцията и след нея трябва да е съобразена с индивидуалните фармакокинетични (ФК) резултати, интензивността и продължителността на хеморагията и стандартните практики в лечебното заведение. Обикновено честотата на прилагане на VEYVONDI за следоперативно заместване трябва да е от два пъти дневно до веднъж на всеки 48 часа. Моля, вижте таблица 3 за препоръки относно лечението с последващи поддържащи дози.

Таблица 3. Препоръчителни целеви минимални нива на VWF:RCo и FVIII:C и минимална продължителност на лечението за последващи поддържащи дози за превенция на прекомерно кървене след операция

Вид операция	VWF:RCo Таргетно минимално ниво		FVIII:C Таргетно минимално ниво		Минимална продължителност на лечението	Честота на прилагане
	До 72 часа след операцията	Над 72 часа след операцията	До 72 часа след операцията	Над 72 часа след операцията		
Малка	$\geq 0,30 \text{ IU/ml}$	-	$> 0,40 \text{ IU/ml}$	-	48 часа	На всеки 12 – 24 ч/ през ден
Голяма	$> 0,50 \text{ IU/ml}$	$> 0,30 \text{ IU/ml}$	$> 0,50 \text{ IU/ml}$	$> 0,40 \text{ IU/ml}$	72 часа	На всеки 12 – 24 ч/ през ден

Профилактично лечение

За започване на дългосрочна профилактика срещу кръвоизливи при пациенти с VWD трябва да се обмислят дози от 40 до 60 IU/kg VEYVONDI, прилагани два пъти седмично. В зависимост от състоянието на пациента и клиничния отговор, включително пробивни кръвоизливи, може да се наложи прилагане на по-високи дози (не повече от 80 IU/kg) и/или увеличаване на честотата на дозиране (до три пъти седмично).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на VEYVONDI при деца на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

VEYVONDI е за интравенозно приложение. Реконституираният продукт трябва да бъде огледан преди приложение.

Скоростта на прилагане трябва да е достатъчно ниска, за да осигурява комфорт на пациента, и да бъде най-много до 4 ml/min. Пациентът трябва да бъде проследяван за всяка реакция от бърз тип. Ако възникне някаква реакция, например тахикардия, която може да бъде свързана с приложението на продукта, скоростта на инфузията трябва да се намали или приложението да се спре, в зависимост от клиничното състояние на пациента.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергична реакция към протеини от мишка или хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с активно кървене е препоръчително заедно с VEYVONDI се прилага продукт, съдържащ FVIII, като първа линия на лечение и в зависимост от нивата на активност на FVIII (вж. точка 4.2).

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани.

Реакции на свръхчувствителност

Възникнали са реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия). Пациентите и/или болногледачите им трябва да са информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, които може да включват, но не са ограничени до тахикардия, стягане в гръдния кош, хрипове и/или остър респираторен дистрес, хипотония, генерализирана уртикария, пруритус, риноконюнктивит, ангиоедем, летаргия, гадене, повръщане, парестезия, безпокойство и може да прогресират до анафилактичен шок. В случай на шок трябва да се приложи стандартното лечение на шок.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за всякакви симптоми по време на инфузията. Ако се появят признаци или симптоми на тежка алергична реакция, незабавно спрете приложението на VEYVONDI и осигурете подходящото поддържащо лечение.

Трябва да са на разположение подходящо лечение и условия за незабавно прилагане при потенциална анафилактична реакция, особено при пациенти с анамнеза за алергични реакции.

VEYVONDI съдържа следи от имуноглобулин G от мишка и протеини от хамстер (в количество, по-малко или равно на 2 ng/IU VEYVONDI). Пациентите, лекувани с този продукт, може да развият реакции на свръхчувствителност към тези животински протеини от бозайници, които са от животински произход. VEYVONDI съдържа следи от рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

Тромбоза и емболия

Съществува риск от възникване на тромботични събития, особено при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори за тромбоза, включително ниски нива на ADAMTS13. Затова пациентите в риск трябва да се проследяват за ранни признаци на тромбоза и трябва да се предприемат профилактични мерки срещу тромбоемболия съгласно текущите препоръки и медицинския стандарт.

Ако е необходимо често приложение на VEYVONDI в комбинация с рекомбинантен фактор VIII, трябва да се проследи нивото на активност на FVIII:C в плазмата, за да се избегне трайното им прекомерно повишаване, което може да увеличи риска от тромботични събития. Всеки FVIII, който се прилага заедно с VEYVONDI, трябва да е чист продукт с FVIII. Комбинацията с продукт с FVIII, съдържащ VWF, би представлявала допълнителен риск от тромботични събития.

Неутрализиращи антитела (инхибитори)

Пациентите с VWD, особено тип 3, може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактора на von Willebrand. Ако не бъде достигнато очакваното ниво на (VWF:RCo) в плазмата на пациента или ако хеморагията не се контролира с подходяща доза, трябва да се проведе съответно изследване, за да се определи дали присъстват инхибитори на фактора на von Willebrand. При пациенти с високи титри на неутрализиращите антитела срещу VWF терапията с фактор на von Willebrand може да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности за подържане на хемостаза.

При лечението на пациенти с VWD, които имат високи титри на свързващи антитела [заради предходно лечение с получен от плазма фактор на von Willebrand (pdVWF)], може да е необходима по-висока доза, за да се преодолее ефектът на тези антитела, и тези пациенти могат да се лекуват в клинични условия с по-високи дози вониког алфа въз основа на ФК данни при всеки отделен пациент.

Съображения, свързани с помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 5,2 mg натрий във всеки флакон от 650 IU или 10,4 mg натрий във всеки флакон от 1 300 IU, които са еквивалентни на 2,2% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни при телесно тегло 70 kg и доза 80 IU/kg телесно тегло. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия между продукти, съдържащи човешки фактор на von Willebrand, и други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с VEYVONDI.

Бременност

Няма опит при лечение на бременни или кърмещи жени. VEYVONDI трябва да се прилага при бременни жени само ако е категорично показан, като се има предвид, че при тези пациенти раждането повишава риска от хеморагични събития.

Кърмене

Не е известно дали VEYVONDI се екскретира в кърмата. Затова VEYVONDI трябва да се прилага при кърмещи жени с дефицит на фактор на von Willebrand само ако е категорично показан. Медицинските специалисти трябва да преценяват потенциалните рискове и да предписват VEYVONDI само при необходимост.

Фертилитет

Ефектите на VEYVONDI върху фертилитета не са установени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VEYVONDI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

По време на лечение с VEYVONDI може да възникнат следните нежелани реакции: свръхчувствителност или алергични реакции, тромбоемболични събития, образуване на инхибитори срещу VWF.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 4 са изброени нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания, постмаркетингови проучвания за безопасност или постмаркетингови съобщения. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са подредени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Таблица 4. Резюме на нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания, проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба или постмаркетингови съобщения с VEYVONDI при болест на von Willebrand

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Нежелана реакция по предпочитани термини (ПТ)	Категория на честотата по участници
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
	Световъртеж	Чести
	Дисгеузия	Чести
	Тремор	Чести
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Чести
Съдови нарушения	Дълбока венозна тромбоза	Чести
	Хипертония	Чести
	Горещи вълни	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Чести
	Гадене	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Генерализиран пруритус	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръден дискомфорт	Чести
	Парестезия на мястото на инфузия	Чести
	Реакция, свързана с инфузията (включително тахикардия, горещи вълни, обрив, диспнея, замъглено зрение)	С неизвестна честота
	Инверсия на Т-вълната на електрокардиограма	Чести
Изследвания	Увеличена сърдечна честота	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

Съществува възможност за развитие на свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и боцкане на мястото на инфузията, втрисане, горещи вълни, риноконюнктивит, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове), които в някои случаи може да прогресират до анафилаксия (включително шок).

Пациентите с VWD, особено тип 3, много рядко може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактора на von Willebrand. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието може да се прояви като недостатъчен клиничен отговор. Образуването на такива антитела може да е тясно свързано със свръхчувствителност или анафилактични реакции. Затова пациентите, които получат свръхчувствителност или анафилактични реакции, трябва да бъдат изследвани и оценени за наличие на инхибитори.

В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Тромбогенност

Съществува риск от възникване на тромботични събития, особено при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори, включително ниски нива на ADAMTS13. Затова пациентите в риск трябва да се проследяват за ранни признаци на тромбоза и трябва да се предприемат профилактични мерки срещу тромбоемболия съгласно текущите препоръки и медицинския стандарт.

Имуногенност

Имуногенността на VEYVONDI е оценена в клинични проучвания чрез проследяване на развитието на неутрализиращи антитела срещу VWF и FVIII, както и на свързващи антитела срещу VWF, фурин, протеин от яйчник на китайски хамстер (CHO) и миши IgG. Не е наблюдавано развитие на неутрализиращи антитела срещу човешки VWF или rFVIII, в резултат на лечението. Един от всичките 100 участници, получили VEYVONDI периперативно в клинични проучвания, развива свързващи антитела срещу VWF след операция, в резултат на лечението, но за него не са съобщени нежелани събития или липса на ефикасност по отношение на хемостазата. Не са наблюдавани свързващи антитела срещу примеси като rFurin, протеин от CHO или миши IgG след лечение с VEYVONDI.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се съобщават симптоми на предозиране с фактор на von Willebrand. При голямо предозиране могат да възникнат тромбоемболични събития.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства: фактори на кръвосъсирването, фактор на von Willebrand, АТС код: B02BD10

Механизъм на действие

VEYVONDI е рекомбинантен човешки фактор на von Willebrand (rVWF). VEYVONDI действа по същия начин както ендогенния фактор на von Willebrand.

Приложението на VEYVONDI позволява коригиране на нарушения на хемостазата, проявяващи се при пациенти, които страдат от дефицит на фактора на von Willebrand (болест на von Willebrand), на две нива:

- VEYVONDI възстановява адхезията на тромбоцитите към съдовия субендотел на мястото на увреждането на съда (като се свързва към матрикса на съдовия субендотел (напр. колаген) и тромбоцитната мембрана), осигурявайки първична хемостаза, доказана чрез съкращаване на времето на кръвене. Този ефект се проявява незабавно и е известно, че зависи в голяма степен от нивото на полимеризация на протеина.
- VEYVONDI води до отложена във времето корекция на дефицита, свързан с фактор VIII. Приложен интравенозно, VEYVONDI се свързва с ендогенния фактор VIII (който се произвежда нормално от пациента) и стабилизирайки този фактор, предотвратява неговото бързо разграждане. Поради това приложението на VEYVONDI като вторичен ефект възстановява нивото на FVIII:C до нормалното. След прилагане на първата инфузия, при повечето пациенти нивото на FVIII:C се очаква да се покачи над 40% до 6 часа и достига максимална стойност до 24 часа в зависимост от изходното ниво на FVIII:C.

VEYVONDI е rVWF, който съдържа свръхголеми мултимери в допълнение към всички мултимери, които се откриват в плазмата, тъй като по време на производството продуктът не се подлага на протеолиза от ADAMTS13.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната безопасност, ефикасност и ФК са оценени в 4 завършили проучвания, (070701, 071001, 071101 и 071301), включващи пациенти с VWD. Общо 112 отделни участници (100 отделни участници с VWD в проучвания 070701, 071001, 071101 и 071301, както и 12 участници с хемофилия А в проучване 071104) са с експозиция на VEYVONDI по време на клиничното разработване.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с VEYVONDI във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на болест на von Willebrand (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на VEYVONDI е определена в три клинични проучвания чрез оценка на плазмените нива на VWF:RCo, антигена на фактора на von Willebrand (VWF:Ag) и свързващата активност на фактора на von Willebrand с колаген (VWF:CB). И в трите проучвания участниците се оценяват в състояние без хеморагия. Наблюдава се устойчиво повишаване на FVIII:C шест часа след еднократна инфузия VEYVONDI.

Таблица 5 обобщава ФК на VEYVONDI след инфузия на 50 IU/kg VWF:RCo (PK₅₀) или 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀). Средната продължителност на инфузията е 16,5 минути (SD ± 3,51 минути) за 50 IU/kg (PK₅₀) и 11,8 минути (± 2,86 минути) за 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀).

Таблица 5. Фармакокинетична оценка на VWF:RCo^e

Параметър	Фаза 1 PK ₅₀ VEYVONDI с октоког алфа [*] (проучване 070701) Средна (95% CI) SD	Фаза 3 PK ₅₀ VEYVONDI (проучване 071001) Средна (95% CI) SD	Фаза 3 PK ₈₀ VEYVONDI (проучване 071001) Средна (95% CI) SD	Хирургична PK ₅₀ VEYVONDI (проучване 071101) Средна (95% CI) 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
CI ^b	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
IR при C _{max} ^b	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} ^c	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/доза} ^d	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 [часа]

^b [dl/kg/час]

^b [(IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)]

^c [(h*IU/dl)]

^d [(h*IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)]

^e [използвани са аналитични методи за VWF:RCo с различна чувствителност и работен диапазон: фаза 1: автоматизиран метод 0,08 – 1,50 IU/ml и чувствителен неавтоматизиран метод 0,01 – 0,08 IU/ml; фаза 3: автоматизиран метод 0,08 – 1,50 IU/ml]

^{*} Това проучване е проведено с използване на ADVATE – рекомбинантен фактор VIII

Експлораторен анализ на комбинирани данни от проучвания 070701 и 071001 показва статистически значимо (при ниво 5%) по-дълго средно време на престой, статистически значимо (при ниво 5%) по-дълъг терминален полуживот и статистически значимо (при ниво 5%) по-голяма AUC_{0-inf} за VWF:RCo след приложение с VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) и комбинирано приложение на VEYVONDI и октоког алфа (50 IU/kg VWF:RCo и 38,5 IU/kg rFVIII), отколкото след приложение на pdVWF и получен от плазма фактор VIII (pdFVIII) (50 IU/kg pdVWF:RCo и 38,5 IU/kg pdFVIII).

Освен това са извършени пълни ФК оценки на VEYVONDI след единична доза и многократно прилагане в проучване 071301, което изследва дългосрочното профилактично лечение при общо 23 участници с тежка VWD (N=3 тип 1, N=1 тип 2A, N=1 тип 2B, N=18 тип 3). ФК параметрите, получени от тази оценка, потвърждават резултатите от предишни изпитвания (вж. Таблица 5 по-горе), а статистическото сравнение на ключовите ФК параметри на VWF между началото и 12-ия месец на профилактичното лечение не показва значителни разлики.

Данните за ФК на VWF (N=100) в различните проучвания са оценени с помощта на популационно ФК моделиране и симулационен подход. Тези резултати потвърдиха, че ФК на VWF:RCo е независима както от дозата (диапазон: 2,0 до 80 IU/kg), така и от времето (до 1,5 години). Оценките на ковариатите не показват клинично значим ефект на пола и расата върху ФК на VWF:RCo; телесното тегло е идентифицирано като значим ковариат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, нарушение на фертилитета и развитие на фетуса В перфузионен модел на човешка плацента *ex vivo* е доказано, че VEYVONDI не преминава през плацентарната бариера при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Натриев цитрат (Е 331)
Глицин (Е 640)
Трехалоза дихидрат
Манитол (Е 421)
Полисорбат 80 (Е 433)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Срок на годност след реконституиране:

Установена е химична и физична стабилност в периода на използване, за 3 часа при 25 °С. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах

Да се съхранява под 30 °С.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума

- 5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) с гумена запушалка (хлоробутилова или бромбутилова)
- едно устройство за реконституиране (Mix2Vial)

VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума
- 10 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромбутилова)
- едно устройство за реконституиране (Mix2Vial)

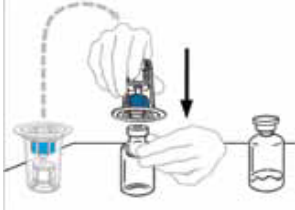
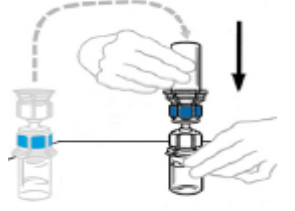
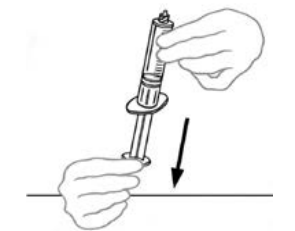
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

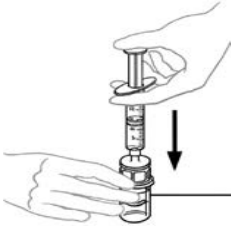
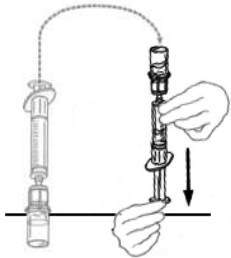
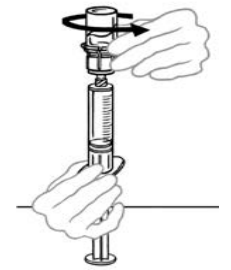
Общи указания

- Преди приготвянето проверете срока на годност и се уверете, че прахът VEYVONDI и водата за инжекции (разтворител) са достигнали стайна температура. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикетите и картонената опаковка.
- Използвайте асептична техника (условия на чиста среда с ниски микробни нива) и хоризонтална работна повърхност по време на процедурата на реконституиране. Измийте ръцете си и си сложете чисти ръкавици за преглед (използването на ръкавици не е задължително).
- Използвайте реконституираният продукт (след като смесите праха с предоставената вода) възможно най-бързо и в рамките на три часа. Можете да съхранявате реконституирания продукт на стайна температура до 25 °C и за период до три часа.
- Преди приготвянето се уверете, че флаконът с прах VEYVONDI и стерилната вода за инжекции (разтворител) са достигнали стайна температура.
- Използвайте пластмасови спринцовки с този продукт, защото протеините в продукта залепват за повърхността на стъклениците.
- Не смесвайте вониког алфа с други лекарствени продукти освен с октоког алфа (ADVATE).

Указания за реконституиране и приложение

	Стъпки	Примерно изображение
1	Свалете капачките на флаконите с прах VEYVONDI и разтворител, за да се открие центърът на гумените запушалки.	
2	Дезинфектирайте всяка запушалка с отделен стерилен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилен разтвор, предложен от лекаря Ви или от центъра по хемофилия), като я почистите за няколко секунди. Оставете гумената запушалка да изсъхне. Поставете флаконите върху равна повърхност.	
3	Отворете опаковката на устройството Mix2Vial, като отлепите напълно капачето, без да докосвате вътрешността. Не изваждайте устройството Mix2Vial от опаковката.	Неприложимо

	Стъпки	Примерно изображение
4	Обърнете опаковката с устройството Mix2Vial надолу и го поставете върху флакона с разтворителя. Вкарайте здраво синия пластмасов шип на устройството в центъра на запушалката на флакона с разтворител, като го натиснете право надолу. Хванете опаковката по ръба и я вдигнете от устройството Mix2Vial. Внимавайте да не докосвате безцветния пластмасов шип. Флаконът с разтворител вече е свързан към устройството Mix2Vial и е готов за свързване към флакона с VEYVONDI.	
5	За да свържете флакона с разтворител към този с VEYVONDI, обърнете флакона с разтворителя и го поставете върху флакона с прах VEYVONDI. Вкарайте докрай безцветния пластмасов шип в запушалката на флакона с VEYVONDI, като го натиснете право надолу. Това трябва да стане веднага, за да предпазите течността от микроби. Разтворът ще потече във флакона с VEYVONDI чрез вакуум. Уверете се, че целият разтворител е прехвърлен. Не използвайте, ако няма вакуум и разтворът не се стича във флакона с VEYVONDI.	
6	Внимателно и продължително завъртете свързаните флакони или оставете реконституирания продукт да престои 5 минути, след което завъртете леко, за да може прахът да се разтвори напълно. Не разклащайте. Разклащането ще повлияе неблагоприятно върху продукта. Да не се замразява след реконституиране.	
7	Отделете двете страни на Mix2Vial една от друга, като с едната ръка хванете безцветната пластмасова страна на устройството Mix2Vial, свързано към флакона с VEYVONDI, а с другата – синята пластмасова страна на устройството Mix2Vial, свързана към флакона с разтворител. Завъртете синята пластмасова страна обратно на часовниковата стрелка и внимателно издърпайте двата флакона един от друг. Не докосвайте края на пластмасовия конектор, закрепен към флакона с VEYVONDI, съдържащ реконституирания продукт. Поставете флакона с VEYVONDI върху равна работна повърхност. Изхвърлете празния флакон от разтворителя.	
8	Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка за еднократна употреба, като издърпате буталото. Количеството въздух трябва да е равно на количеството реконституиран VEYVONDI, което ще изтеглите от флакона.	
9	Оставете флакона с VEYVONDI (с реконституирания продукт) върху равната работна повърхност, свържете спринцовката към безцветния пластмасов конектор и я завъртете по посока на часовниковата стрелка.	

	Стъпки	Примерно изображение
10	Хванете флакона с една ръка, а с другата изтласкайте целия въздух от спринцовката във флакона.	
11	Обърнете свързаната спринцовка и флакона с VEYVONDI, така че флаконът да застане отгоре. Дръжте буталото на спринцовката натиснато. Изтеглете VEYVONDI в спринцовката, като бавно издърпате буталото.	
12	Недейте да изтласквате и изтеглете разтвор от спринцовката към флакона и обратно. Това може да навреди на лекарството. Когато сте готови да направите инфузията, отделете спринцовката, като я завъртите обратно на часовниковата стрелка. Огледайте спринцовката за наличие на частици. Разтворът трябва да е бистър и безцветен. Ако забележите люспи или частици, не използвайте разтвора и уведомете лекаря.	
13	Ако Ви е необходим повече от един флакон с VEYVONDI, за да пригответе дозата си: - Оставете спринцовката свързана към флакона, докато пригответе допълнителен флакон. - Изпълнете стъпките за реконституиране по-горе (от 2 до 8), за да пригответе допълнителния флакон с VEYVONDI, като използвате ново устройство Mix2Vial за всеки флакон.	
14	Съдържанието на два флакона може да бъде изтеглено в една спринцовка. ЗАБЕЛЕЖКА: Когато избутвате въздух във втория флакон с VEYVONDI за добавяне в спринцовката, ориентирайте флакона и свързаната спринцовка така, че флаконът да е отгоре.	

Указания за приложение

Преди прилагане огледайте приготвения разтвор в спринцовката за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и без видими частици). Не е необичайно **след реконституирането във флакона с продукта** да останат няколко люспи или частици. Филтърът, включен в устройството Mix2Vial, задържа напълно тези частици. Филтрирането не влияе върху изчисленията на дозата. **Разтворът в спринцовката** не трябва да се използва, ако след филтрирането е мътен или съдържа люспи или частици.

1. Поставете инфузионната игла на спринцовката с разтвора VEYVONDI. За по-голямо удобство се предпочита инфузионен комплект с игла с крилца (тип „бътерфлай“). Насочете иглата нагоре и отстранете всички въздушни мехурчета, като леко почукате спринцовката с пръст, след което бавно и внимателно избутате въздуха от спринцовката и иглата.

2. Поставете турникет и подгответе мястото на инфузия, като почистите добре кожата със стерилен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилен разтвор, предложен от лекаря Ви или от центъра по хемофилия).
3. Въведете иглата във вената и свалете турникета. Бавно влейте VEYVONDI. Не вливайте по-бързо от 4 ml в минута. Отделете празната спринцовка. Ако за дозата Ви са необходими няколко спринцовки, свързвайте и прилагайте всяка допълнителна спринцовка с VEYVONDI една по една.

Забележка:

Не сваляйте иглата тип „бътерфлай“, докато не бъдат вляти всички спринцовки, и не докосвайте луеровия порт, който се свързва със спринцовката.

Ако е предписан рекомбинантен фактор VIII, приложете го до 10 минути след края на инфузията с VEYVONDI.

4. Извадете иглата от вената и със стерилна марля притискайте мястото на инфузия няколко минути.

В случай че е необходим голям обем VEYVONDI, възможно е да се смесят заедно два флакона VEYVONDI. Съдържанието на всеки от флаконите реконституиран продукт VEYVONDI може да се изтегли в една спринцовка. Така или иначе първоначално реконституираният разтвор VEYVONDI не трябва да се разрежда повече.

Разтворът трябва бавно да се прилага интравенозно (вж. точка 4.2) със скорост до 4 ml/min. Не поставяйте отново капачката на иглата. Поставете иглата, спринцовката и празния(те) флакон(и) от VEYVONDI и разтворителя в контейнер с твърди стени за остри предмети, за да ги изхвърлите правилно. Не изхвърляйте тези консумативи заедно с битовите отпадъци.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 август 2018 г.
Дата на последно подновяване: 23 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (650 IU)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
вонигог алфа (рекомбинантен човешки фактор на фон Вилебранд)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 650 IU вонигог алфа, приблизително 130 IU/ml след разтваряне с 5 ml вода за
инжекции.
Специфична активност: приблизително 110 IU VWF:RCo/mg протеин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, глицин, трехалоза дихидрат, манитол, полисорбат 80 и
вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 1 флакон с разтворител (5 ml), 1 устройство Mix2Vial

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте веднага или до 3 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1298/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

VEYVONDI 650 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

VEYVONDI 650 IU
прах за инжекционен разтвор
вониког алфа
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С РАЗТВОРИТЕЛ (5 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за VEYVONDI
Вода за инжекции
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (1 300 IU)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
вониког алфа (рекомбинантен човешки фактор на фон Вилебранд)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 1 300 IU вониког алфа, приблизително 130 IU/ml след разтваряне с 10 ml
вода за инжекции
Специфична активност: приблизително 110 IU VWF:RCo/mg протеин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, глицин, трехалоза дихидрат, манитол, полисорбат 80 и
вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 1 флакон с разтворител (10 ml), 1 устройство Mix2Vial

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте веднага или до 3 часа след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1298/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

VEYVONDI 1 300 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

VEYVONDI 1 300 IU
прах за инжекционен разтвор
вониког алфа
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С РАЗТВОРИТЕЛ (10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за VEYVONDI
Вода за инжекции
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор **VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор** вонигог алфа (vonicog alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява VEYVONDI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате VEYVONDI
3. Как да използвате VEYVONDI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате VEYVONDI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява VEYVONDI и за какво се използва

VEYVONDI съдържа активното вещество вонигог алфа, което е рекомбинантен човешки фактор на фон Вилебранд (rVWF). Той действа по същия начин както естествения човешки фактор на фон Вилебранд (VWF) в организма. VWF е молекула носител за коагулационния фактор VIII и участва в кръвосъсирването, като играе роля в прилепването на тромбоцитите към раните и така помага за образуването на кръвен съсирек. Недостигът на VWF повишава склонността към кървене.

VEYVONDI се използва за превенция и лечение на епизоди на кървене, включително на кървене по време на хирургични операции при възрастни (на 18 и повече години) с болест на von Willebrand. Използва се, когато лечението с друго лекарство – дезмопресин – не е ефективно или не може да бъде прилагано.

Болестта на von Willebrand е наследствено нарушение на кръвосъсирването, причинено от липса или недостатъчно количество на фактора на von Willebrand. При пациенти с това заболяване кръвта не се съсирва нормално, което удължава времето на кървене. Прилагането на фактор на von Willebrand (VWF) позволява коригиране на недостига му.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате VEYVONDI

Не използвайте VEYVONDI

- ако сте алергични към вонигог алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към протеини от мишка или хамстер.

Ако не сте сигурни в това, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате VEYVONDI.

Съществува риск да получите реакция на свръхчувствителност (тежка и внезапна алергична реакция) към VEYVONDI. Лекарят ще Ви информира за ранните признаци на тежките алергични реакции, като ускорен пулс обрив, копривна треска, плаки, генерализиран сърбеж, подуване на устните и езика, затруднено дишане, хрипове, стягане в гръдния кош, сърцебиене, запушен нос, зачервени очи, общо усещане за неразположение и замаяност. Това може да са ранни симптоми за реакция на свръхчувствителност. **Ако се прояви някой от тези симптоми, спрете инфузията веднага и се свържете с Вашия лекар. Тежките симптоми, включително затруднено дишане и замаяност, налагат спешно лечение.**

Пациенти, развиващи инхибитори

При някои пациенти, които приемат лекарството, може да възникнат инхибитори (антитела) срещу VWF. Тези инхибитори, особено във високи нива, биха могли да попречат за правилното действие на лекарството. Ще бъдете проследявани внимателно за възможно развитие на тези инхибитори.

- Ако кръвенето Ви не се контролира с VEYVONDI, незабавно уведомете лекаря си.

Ако плазменият Ви VWF или фактор VIII не достигат очакваните нива с VEYVONDI, съобразно резултатите, проследявани от лекаря Ви, или ако кръвенето Ви не се контролира достатъчно, това може да се дължи на наличие на антитела срещу VWF или фактор VIII. Това ще бъде проверено от лекаря Ви. Може да се нуждаете от по-висока доза VEYVONDI или фактор VIII или дори от друго лекарство за контролиране на кръвенето. Не увеличавайте общата доза VEYVONDI за контролиране на кръвенето, без да се консултирате с лекаря си.

Ако в миналото сте лекувани с получени от плазма концентрати на VWF, може да имате понижен отговор към VEYVONDI поради вече съществуващи антитела. Лекарят може да коригира дозата Ви съобразно лабораторните Ви резултати.

Тромбоемболия и емболия

Съществува риск от възникване на тромботични събития, ако имате известни клинични или лабораторни рискови фактори. Затова лекарят ще Ви проследява за ранни признаци на тромбоза.

Продуктите, съдържащи FVIII, може да съдържат различни количества VWF. Затова всеки продукт с FVIII, който се прилага в комбинация с VEYVONDI, трябва да е чист FVIII продукт.

Ако в миналото сте имали проблеми с образуване на съсиреци или запушване на съдове (тромбоемболични усложнения), незабавно уведомете лекаря си.

Деца и юноши

VEYVONDI не е разрешен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и VEYVONDI

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е вероятно VEYVONDI да повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

VEYVONDI съдържа натрий

Това лекарство съдържа 5,2 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 650 IU или 10,4 mg натрий във всеки флакон от 1 300 IU.

Това е еквивалентно на 2,2% от препоръчания от СЗО максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни при телесно тегло 70 kg и доза 80 IU/kg телесно тегло.

Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате VEYVONDI

Лечението с VEYVONDI ще бъде контролирано от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на von Willebrand.

Лекарят ще изчисли дозата Ви VEYVONDI (в международни единици или IU). Дозата зависи от:

- телесното тегло;
- мястото на кървене;
- интензивността на кървене;
- клиничното Ви състояние;
- необходимата операция;
- нивата на активност на VWF в кръвта Ви след операцията;
- тежестта на заболяването Ви.

Лекарят Ви може да изследва кръвта Ви, за да се увери, че имате подходящи нива на фактор на von Willebrand. Това е особено важно, ако Ви предстои голяма хирургическа операция.

Лечение на епизоди на кървене

Лекарят Ви ще изчисли най-подходящата за Вас доза, колко често трябва да приемате VEYVONDI и за какъв период.

При леко кървене (напр. кървене от носа, кървене от устата, обилна менструация всяка начална доза е обикновено 40 до 50 IU/kg, а при тежко кървене (силно или упорито кървене от носа, менорагия, стомашно-чревно кървене, травма на централната нервна система, хемартроза или травматична хеморагия) всяка начална доза е 50 до 80 IU/kg. Следващите дози (при клинична необходимост) са 40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа при леко кървене, толкова дълго колкото е клинично необходимо, а при тежко кървене 40 до 60 IU/kg за приблизително 2 – 3 дни.

Ако имате чувство, че VEYVONDI не действа достатъчно добре, говорете с Вашия лекар. Лекарят Ви ще проведе изследвания, за да се увери, че имате подходящи нива на фактор на von Willebrand. Ако използвате VEYVONDI у дома, лекарят Ви ще трябва да се увери, че знаете как да правите инфузии и по колко да използвате.

Предотвратяване на кървене в случай на планова операция

За предпазване от прекомерно кървене лекарят Ви ще оцени нивата на FVIII:C до 3 часа преди операцията. Ако нивото на FVIII не е в норма, Вашият лекар може да Ви даде доза 40-60 IU/kg VEYVONDI 12 – 24 часа преди началото на плановата операция (предоперативна доза), за да повиши нивата на FVIII в кръвта Ви до таргетното ниво (0,4 IU/ml за малка и най-малко 0,8 IU/ml за голяма операция). До 1 час преди операцията ще получите доза VEYVONDI въз основа на оценката 3 часа преди операцията. Дозата зависи от нивата на VWF и FVIII на пациента, типа и тежестта на очакваното кървене.

Профилактично лечение

Обичайната начална доза за дългосрочна профилактика срещу епизоди на кървене е 40 до 60 IU/kg два пъти седмично. Дозата може да бъде коригирана до максимум 80 IU/kg един до три пъти седмично, в зависимост от Вашето състояние и от това колко добре Ви действа

VEYVONDI. Вашият лекар ще изчисли дозата, която е най-подходяща за Вас, колко често трябва да получавате VEYVONDI и за какъв период от време.

Как се прилага VEYVONDI

VEYVONDI обикновено се влива във вена (интравенозно) от лекаря или медицинската Ви сестра. В края на тази листовка има подробни указания за разтваряне и приложение.

Употреба при деца и юноши

VEYVONDI не е разрешен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте използвали повече от необходимата доза VEYVONDI

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Ако сте влили повече от препоръчителната доза VEYVONDI, уведомете лекаря си възможно най-скоро. Може да има риск от образуване на съсиреци (тромбоза) в случай на случайно предозиране.

Ако сте пропуснали да използвате VEYVONDI

- Не вливайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.
- Продължете със следващата инфузия по график и според указанията на лекаря си.

Ако сте спрели употребата на VEYVONDI

Не спирайте употребата на VEYVONDI, без да се консултирате с лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да получите сериозна алергична реакция към VEYVONDI.

Трябва да **спрете инфузията и незабавно да се свържете с лекаря си**, ако имате някой от следните ранни симптоми на тежки алергични реакции:

- обрив или копривна треска, сърбеж по цялото тяло;
- стягане в гърлото, болка или стягане в гръдния кош;
- затруднено дишане, прималвяване, увеличена сърдечна честота;
- замаяност, гадене или припадък.

Следните нежелани реакции са съобщавани при VEYVONDI:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене
- повръщане
- изтръпване или парене на мястото на инфузия
- дискомфорт в гръдния кош
- замаяност
- световъртеж
- съсиреци
- горещи вълни
- сърбеж
- високо кръвно налягане
- мускулни потрепвания

- необичаен вкус
- увеличена сърдечна честота

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате VEYVONDI

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30 °C.
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не съхранявайте разтвора в хладилник след приготвяне.
- Използвайте разтворения продукт до 3 часа, за да избегнете риска от микробно замърсяване, защото продуктът не съдържа консерванти.
- Това лекарство е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползвания разтвор по подходящ начин.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа VEYVONDI

Активното вещество е вониког алфа (рекомбинантен човешки фактор на фон Вилебранд):

VEYVONDI 650 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Номиналното съдържание на всеки флакон с прах е 650 международни единици (IU) вониког алфа.

След разтваряне с предоставените 5 ml разтворител VEYVONDI съдържа приблизително 130 IU/ml вониког алфа.

VEYVONDI 1 300 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Номиналното съдържание на всеки флакон с прах е 1 300 международни единици (IU) вониког алфа.

След разтваряне с предоставените 10 ml разтворител VEYVONDI съдържа приблизително 130 IU/ml вониког алфа.

Другите съставки са:

- натриев цитрат, глицин, трехалоза дихидрат, манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.
- Вижте точка 2 „VEYVONDI съдържа натрий“.

Как изглежда VEYVONDI и какво съдържа опаковката

VEYVONDI е бял до почти бял прах. След разтваряне, когато се изтегли в спринцовката, разтворът е бистър, безцветен на вид, без съдържание на люспи или други видими частици.

Всяка опаковка VEYVONDI 650 IU съдържа:

- прах в стъклен флакон с гумена запушалка
- 5 ml разтворител в стъклен флакон с гумена запушалка
- едно устройство за реконституиране (Mix2Vial)

Всяка опаковка VEYVONDI 1 300 IU съдържа:

- прах във стъклен флакон с гумена запушалка
- 10 ml разтворител в стъклен флакон с гумена запушалка едно устройство за реконституиране (Mix2Vial)

Притежател на разрешението за употреба

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия

Производител

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Виена
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за приготвяне и приложение

Общи указания

Преди приготвянето проверете срока на годност и се уверете, че прахът VEYVONDI и водата за инжекции (разтворител) са достигнали стайна температура. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикетите и картонената опаковка.

Използвайте асептична техника (условия на чиста среда с ниски микробни нива) и хоризонтална работна повърхност по време на процедурата на реконституиране. Измийте ръцете си и си сложете чисти ръкавици за преглед (използването на ръкавици не е задължително).

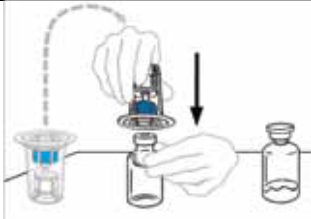
Използвайте разтворения продукт (след като смесите праха с предоставената вода) възможно най-бързо и в рамките на три часа. Можете да съхранявате разтворения продукт на стайна температура до 25 °C и за период до три часа. Разтвореният продукт не трябва да се съхранява в хладилник. Изхвърлете след три часа.

Преди приготвянето се уверете, че флаконът с прах VEYVONDI и стерилната вода за инжекции (разтворител) са достигнали стайна температура.

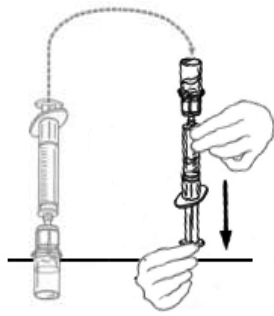
Използвайте пластмасови спринцовки с този продукт, защото протеините в продукта залепват за повърхността на стъклениците.

Не смесвайте VEYVONDI с други лекарствени продукти освен с октоког алфа (ADVATE).

Указания за разтваряне

	Стъпки	Изображение
1	Свалете капачките на флаконите с прах VEYVONDI и разтворител, за да се открие центърът на гумените запушалки.	
2	Дезинфектирайте всяка запушалка с отделен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилен разтвор, предложен от лекаря Ви или от центъра по хемофилия), като я почистите за няколко секунди. Оставете гумените запушалки да изсъхнат. Поставете флаконите върху равна повърхност.	
3	Отворете опаковката на устройството Mix2Vial, като отлепите напълно капачето, без да докосвате вътрешността. Не изваждайте устройството Mix2Vial от опаковката.	Неприложимо
4	Обърнете опаковката с устройството Mix2Vial надолу и го поставете върху флакона с разтворителя. Вкарайте здраво синия пластмасов шип на устройството в центъра на запушалката на флакона с разтворител, като го натиснете право надолу. Хванете опаковката по ръба и я вдигнете от устройството Mix2Vial. Внимавайте да не докосвате безцветния пластмасов шип. Флаконът с разтворител вече е свързан към устройството Mix2Vial и е готов за свързване към флакона с VEYVONDI.	

	Стъпки	Изображение
5	За да свържете флакона с разтворител към този с VEYVONDI, обърнете флакона с разтворителя и го поставете върху флакона с прах VEYVONDI. Вкарайте докрай безцветния пластмасов шип в запушалката на флакона с VEYVONDI, като го натиснете право надолу. Това трябва да стане веднага, за да предпазите течността от микроби. Разтворът ще потече във флакона с VEYVONDI чрез вакуум. Уверете се, че целият разтворител е прехвърлен. Не използвайте, ако няма вакуум и разтворът не се стича във флакона с VEYVONDI.	
6	Внимателно и продължително завъртете свързаните флакони или оставете реконституирания продукт да престои 5 минути, след което завъртете леко, за да може прахът да се разтвори напълно. Не разклащайте. Разклащането ще повлияе неблагоприятно върху продукта. Да не се замразява след разтваряне.	
7	Отделете двете страни на Mix2Vial една от друга, като с едната ръка хванете безцветната пластмасова страна на устройството Mix2Vial, свързано към флакона с VEYVONDI, а с другата – синята пластмасова страна на устройството Mix2Vial, свързана към флакона с разтворител. Завъртете синята пластмасова страна обратно на часовниковата стрелка и внимателно издърпайте двата флакона един от друг. Не докосвайте края на пластмасовия конектор, закрепен към флакона с VEYVONDI, съдържащ разтворения продукт. Поставете флакона с VEYVONDI върху равна работна повърхност. Изхвърлете празния флакон от разтворител.	
8	Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка за еднократна употреба, като издърпате буталото. Количеството въздух трябва да е равно на количеството разтворен VEYVONDI, което ще изтеглите от флакона.	
9	Оставете флакона с VEYVONDI (с разтворения продукт) върху равната работна повърхност, свържете спринцовката към безцветния пластмасов конектор, като я закрепите и завъртите по посока на часовниковата стрелка.	
10	ете флакона с една ръка, а с другата изтласкайте целия х от спринцовката във флакона.	

	Стъпки	Изображение
11	Обърнете свързаната спринцовка и флакона с VEYVONDI, така че флаконът да застане отгоре. Дръжте буталото на спринцовката натиснато. Изтеглете VEYVONDI в спринцовката, като бавно издърпате буталото.	
12	Недейте да изтласквате и изтеглете разтвор от спринцовката към флакона и обратно. Това може да навреди на лекарството. Когато сте готови да направите инфузията, отделете спринцовката, като я завъртите обратно на часовниковата стрелка. Огледайте спринцовката за наличие на частици. Разтворът в спринцовката трябва да е бистър. Ако забележите люспи или частици, не използвайте разтвора и уведомете лекаря.	
13	Ако Ви е необходим повече от един флакон с VEYVONDI, за да пригответе дозата си: • Оставете спринцовката свързана към флакона, докато пригответе допълнителен флакон. • Изпълнете стъпките за разтваряне по-горе (от 2 до 8), за да пригответе допълнителния флакон с VEYVONDI, като използвате ново устройство Mix2Vial за всеки флакон.	
14	Съдържанието на два флакона може да бъде изтеглено в една спринцовка. ЗАБЕЛЕЖКА: Когато избутвате въздух във втория флакон с VEYVONDI за добавяне в спринцовката, разположете флакона и свързаната спринцовка така, че флаконът да е отгоре.	

Указания за приложение

Преди прилагане огледайте приготвения разтвор в спринцовката за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и без видими частици). Не е необичайно след разтварянето във **флакона с продукта останат няколко люспи или частици**. Филтърът, включен в устройството Mix2Vial, задържа напълно тези частици. Филтрирането не влияе върху изчисленията на дозата. **Разтворът в спринцовката** не трябва да се използва, ако след филтрирането е мътен или съдържа люспи или частици.

1. Поставете инфузионната игла на спринцовката с разтвора VEYVONDI. За по-голямо удобство се предпочита инфузионен комплект с игла с крилца (тип „бътерфлай“). Насочете иглата нагоре и отстранете всички въздушни мехурчета, като леко почукате спринцовката с пръст, след което бавно и внимателно избутате въздуха от спринцовката и иглата.
2. Поставете турникет и подгответе мястото на инфузия, като почистите добре кожата със стерилен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилен разтвор, предложен от лекаря Ви или от центъра по хемофилия).
3. Поставете иглата във вената и свалете турникета. Бавно влейте VEYVONDI. Не вливайте по-бързо от 4 ml в минута. Отделете празната спринцовка. Ако за дозата Ви са необходими няколко спринцовки, свързвайте и прилагайте всяка допълнителна спринцовка с VEYVONDI една по една.

Забележка:

Не сваляйте иглата тип „бътерфлай“, докато не бъдат вляти всички спринцовки, и не докосвайте луеровия порт, който се свързва със спринцовката.

Ако е предписан рекомбинантен фактор VIII, приложете го до 10 минути след края на инфузията с VEYVONDI.

4. Извадете иглата от вената и със стерилна марля притискайте мястото на инфузия няколко минути.

В случай че е необходим голям обем VEYVONDI, възможно е да се смесят заедно два флакона VEYVONDI. Съдържанието на всеки от флаконите реконституиран продукт VEYVONDI може да се изтегли в една спринцовка. Така или иначе първоначално реконституираният разтвор не трябва да се разрежда повече. Не поставяйте отново капачката на иглата. Поставете иглата, спринцовката и празния(те) флакон(и) от VEYVONDI и разтворителя в контейнер с твърди стени за остри предмети, за да ги изхвърлите правилно. Не изхвърляйте тези консумативи заедно с битовите отпадъци.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лечение на епизоди на кървене (лечение при необходимост)

Дозата и честотата на приложение трябва да са съобразени с отделния пациент въз основа на клиничната преценка, отчитайки тежестта на епизода на кървене, мястото на кървене, анамнезата на пациента, проследяването на съответните клинични и лабораторни показатели (нивата на VWF:RCo и FVIII:C).

Започване на лечението

За контролиране на хеморагия VEYVONDI трябва да се прилага с рекомбинантен фактор VIII, ако нивата на FVIII:C са < 40% или неизвестни. Дозата на rFVIII трябва да се изчисли спрямо разликата между изходното ниво на FVIII:C в плазмата на пациента и желаното максимално ниво на FVIII:C, за да се постигне подходящо ниво на FVIII:C в плазмата въз основа на приблизително средно възстановяване 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Трябва да се приложи цялата доза VEYVONDI, последвана от rFVIII до 10 минути.

Изчисляване на дозата

Доза VEYVONDI [IU] = доза [IU/kg] x телесно тегло [kg]

Последващи инфузии

Прилагайте последваща доза от 40 IU до 60 IU/kg VEYVONDI на всеки 8 до 24 часа съобразно дозовия диапазон в таблица 1 или докато е клинично обосновано. При случаи на тежко кървене поддържайте минимални нива на VWF:RCo над 50% толкова дълго, колкото е необходимо.

Таблица 1. Препоръки за дозиране при лечение на леки и тежки хеморагии

Хеморагия	Първоначална доза ^a (IU VWF:RCo/kg телесно тегло)	Последваща доза
Лека (напр. епистаксис, кървене от устата, менорагия)	40 до 50 IU/kg	40 до 50 IU/kg на всеки 8 до 24 часа (или докато се счита за клинично необходимо)
Тежка ^b (напр. тежък или рефрактерен епистаксис, менорагия, стомашно-чревно кървене, травма на централната нервна система, хемартроза или травматична хеморагия)	50 до 80 IU/kg	40 до 60 IU/kg на всеки 8 до 24 часа приблизително за 2 – 3 дни (или докато се счита за клинично необходимо)

^aАко се прилага rFVIII, вижте указанията за реконституиране и прилагане в листовката на rFVIII.

^bЕдно кървене може да се счита за тежко, ако се налага или е потенциално показана трансфузия на червени кръвни клетки или ако кървенето възниква в критична анатомична област (напр. вътречерепна или стомашно-чревна хеморагия).

Превенция на кървене/хеморагия и лечение в случай на планова операция

Оценете нивата на FVIII:C преди началото на каквато и да е хирургична интервенция. Препоръчителните минимални целеви нива са 0,4 IU/ml за малка и орална хирургична интервенция и 0,8 IU/ml за голяма операция.

За гарантиране на предоперативни ендогенни нива на FVIII от поне 0,4 IU/ml за малка и орална, и 0,8 IU/ml за голяма операция може да се приложи доза 40 – 60 IU/kg VEYVONDI 12 – 24 часа (предоперативна доза) преди началото на плановата операция. До 1 час преди операцията пациентите трябва да приемат доза VEYVONDI въз основа на оценка, извършена 3 часа преди операцията. Дозата зависи от нивата на VWF и FVIII на пациента, типа и тежестта на кървенето.

Ако нивата FVIII:C не са в препоръчителните таргетни стойности, трябва да се приложи самостоятелна доза VEYVONDI до 1 час преди интервенцията. Ако нивата на FVIII:C не са в препоръчителните целеви нива, в допълнение към вониког алфа трябва да се приложи rFVIII за повишаване на VWF:RCo и FVIII:C. Моля, вижте таблица 2 за препоръчителните целеви нива на FVIII:C.

Таблица 2. Препоръчителни целеви максимални плазмени нива на VWF:RCo и FVIII:C, които да се достигнат преди операция за превенция на прекомерно кървене по време на операция и след нея

Вид операция	Таргетно максимално ниво на VWF:RCo в плазмата	Таргетно максимално ниво на FVIII:C в плазмата ^a	Изчисляване на дозата rVWF (да се приложи до 1 час преди операцията) (необходими IU VWF:RCo)
Малка	0,5 – 0,6 IU/ml	0,4 – 0,5 IU/ml	$\Delta^b \text{ VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^b$
Голяма	1 IU/ml	0,80 – 1 IU/ml	$\Delta^b \text{ VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^b$

^a Може да е необходим допълнителен rFVIII за достигане на препоръчителните максимални целеви нива на FVIII:C в плазмата. Насоките за дозиране трябва да са съобразени с IR.

^b Δ = Таргетно максимално ниво на VWF:RCo в плазмата – изходно ниво на VWF:RCo в плазмата

^bIR = Инкрементно възстановяване, измерено за пациента. Ако не е налице IR, приемете IR 0,02 IU/ml на IU/kg.

По време на и след операция

След започване на хирургичната интервенция трябва да се проследяват нивата на VWF:RCo и FVIII:C в плазмата, а схемата на заместване по време на операцията и след нея трябва да е съобразена с индивидуалните ФК резултати, интензивността и продължителността на хеморагията и стандартните практики в лечебното заведение. Обикновено честотата на прилагане на VEYVONDI за следоперативно заместване трябва да е от два пъти дневно до веднъж на всеки 48 часа. Вижте таблица 3 за препоръки относно лечението с последващи поддържащи дози.

Таблица 3. Препоръчителни целеви минимални нива на VWF:RCo и FVIII:C и минимална продължителност на лечението за последващи поддържащи дози за превенция на прекомерно кървене след операция

Вид операция	VWF:RCo		FVIII:C		Минимална продължителност на лечението	Честота на прилагане
	Таргетно минимално ниво До 72 часа след операцията	Таргетно минимално ниво Над 72 часа след операцията	Таргетно минимално ниво До 72 часа след операцията	Таргетно минимално ниво Над 72 часа след операцията		
Малка	≥ 0,30 IU/ml	-	> 0,40 IU/ml	-	48 часа	На всеки 12 – 24 ч/ през ден
Голяма	> 0,50 IU/ml	> 0,30 IU/ml	> 0,50 IU/ml	> 0,40 IU/ml	72 часа	На всеки 12 – 24 ч/ през ден

Профилактично лечение

За започване на дългосрочна профилактика срещу кръвоизливи при пациенти с VWD трябва да се обмислят дози от 40 до 60 IU/kg VEYVONDI, прилагани два пъти седмично. В зависимост от състоянието на пациента и клиничния отговор, включително пробивни кръвоизливи, може да се наложи прилагане на по-високи дози (не повече от 80 IU/kg) и/или увеличаване на честотата на дозиране (до три пъти седмично).

Име и партиден номер на лекарствения продукт

Силно препоръчително е всеки път, когато VEYVONDI се прилага на пациент, да се записват името и партидният номер на продукта с цел да се поддържа връзка между пациента и партидния номер на продукта.