

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää nimellisesti 650 kansainvälistä yksikköä (IU) vonikogi alfaa. Kun VEYVONDI on saatettu käyttökuntoon käyttämällä 5 ml pakkauksessa olevaa liuotinta, se sisältää noin 130 IU/ml vonikogi alfaa.

VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää nimellisesti 1 300 kansainvälistä yksikköä (IU) vonikogi alfaa. Kun VEYVONDI on saatettu käyttökuntoon käyttämällä 10 ml pakkauksessa olevaa liuotinta, se sisältää 130 IU/ml vonikogi alfaa.

VEYVONDI-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 110 IU VWF:RCo/mg proteiinia. Von Willebrand -tekijän (WVF) teho (IU) mitataan Euroopan farmakopean ristoseiiniikofaktorin aktiivisuusmäärittämisen (VWF: RCo) mukaan. Rekombinantin ihmisen von Willebrand -tekijän ristoseiiniikofaktorin aktiivisuus määritettiin kansainvälisen von Willebrand -tekijän konsentraattistandardin (WHO) mukaan.

Vonikogi alfa on puhdistettu, rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä (rVWF). Sitä tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla (rDNA) kiinanhamsterin munasarjan (CHO) solulinjassa lisäämättä ulkoista ihmis- tai eläinperäistä proteiinia soluviljelyprosessin, puhdistuksen tai lopullisen koostumuksen muodostuksen aikana.

Valmiste sisältää vain hyvin pieniä määriä ihmisen rekombinanttia hyytymistekijää VIII ($\leq 0,01$ IU FVIII / IU VWF: RCo), mikä on määritetty Euroopan farmakopean tekijä VIII (FVIII) -kromogeenisuusmäärittämisellä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe
Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VEYVONDI-valmistetta käytetään von Willebrandin tautia (VWD) sairastaville aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), kun desmopressiinihoito (DDAVP) ei yksinään ole tehonnut tai on vasta-aiheista

- Verenvuotojen ja kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvien verenvuotojen hoitoon
- Kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvien verenvuotojen ehkäisyyn.

VEYVONDI-valmistetta ei saa käyttää A-hemofilian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hemostaasin häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin on valvottava von Willebrandin taudin (VWD) hoitoa.

Annostus

Annostus ja antoväli määritetään yksilöllisesti lääkärin harkinnan perusteella, ja seuraavat asiat on otettava huomioon: potilaan paino, verenvuototapahtumien/leikkauksen tyyppi ja vaikeusaste sekä asianmukaisten kliinisten arvojen ja laboratorioarvojen seuranta. Painoon perustuvaa annosta saatetaan joutua säätämään ali- ja ylipainoisille potilaille.

1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonikogi alfa) suurentaa plasman VWF:RCo-pitoisuutta yleensä 0,02 IU/ml (2 %).

Hemostaasin saavuttaminen edellyttää vähintään tekijän VIII koagulaatioaktiivisuutta (FVIII:C) 0,4 IU/ml (≥ 40 % normaalista aktiivisuudesta). Potilaan FVIII:C-perustasosta riippuen yksi rVWF-infuusio suurentaa endogeenisen FVIII:C-aktiivisuuden useimmilla potilailla yli 40 %:iin 6 tunnin kuluessa ja pitää sen tällä tasolla jopa 72 tunnin ajan infuusion jälkeen. Annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan kliinisestä tilasta, verenvuodon tyypistä ja vaikeusasteesta ja sekä VWF:RCo- että FVIII:C-pitoisuuksista. Jos potilaan plasman FVIII:C-perustaso on < 40 % tai se ei ole tiedossa, ja kaikissa tilanteissa, joissa hemostaasi on korjattava nopeasti (kuten akuutin verenvuodon hoito, vaikea trauma tai hätäleikkaus), ensimmäisen VEYVONDI-infuusion yhteydessä on annettava rekombinanttia hyttymistekijä VIII -valmistetta plasman FVIII:C-pitoisuuden suurentamiseksi hemostaattiselle tasolle.

Jos FVIII:C-pitoisuuden välitön nostaminen ei kuitenkaan ole tarpeen tai jos FVIII:C-perustaso riittää varmistamaan hemostaasin, lääkäri voi harkintansa mukaan olla antamatta rFVIII-valmistetta ensimmäisen VEYVONDI-infuusion yhteydessä.

Usein toistettuja infuusioita vaativien merkittävien verenvuototapahtumien tai suurten leikkausten yhteydessä suositellaan FVIII:C-pitoisuuksien seuranta, jotta voidaan päättää, onko myöhempien infusioiden yhteydessä annettava rFVIII-valmistetta ja jotta vältetään FVIII:C-pitoisuuden liialliselta nousulta.

Verenvuototapahtumien hoito (tarvittaessa annettava hoito)

Hoidon aloitus

Ensimmäisen VEYVONDI-annoksen pitää olla 40–80 IU/kg. VWF:RCo-tavoitetaso on $> 0,6$ IU/ml (60 %) ja FVIII:C-tavoitetaso $> 0,4$ IU/ml (40 %). Annostusohjeet lievien ja merkittävien verenvuotojen hoitoon on annettu taulukossa 1.

VEYVONDI-valmistetta pitää antaa yhdessä rekombinantin tekijä VIII:n kanssa verenvuodon hallitsemiseksi, jos FVIII:C-pitoisuudet ovat alle 40 % tai jos ne eivät ole tiedossa. Potilaan rFVIII-annos lasketaan plasman FVIII:C-perustason ja halutun FVIII:C-huippupitoisuuden välisen eron perusteella, jotta saavutetaan keskimääräiseen saantoon $0,02$ (IU/ml)/(IU/kg) perustuva asianmukainen plasman FVIII:C-pitoisuus. rFVIII-valmistetta pitää antaa 10 minuutin sisällä siitä, kun VEYVONDI-annos on kokonaisuudessaan annettu.

Annoksen laskeminen:

$\text{VEYVONDI-annos [IU]} = \text{annos [IU/kg]} \times \text{paino [kg]}$

Seuraavat infuusiot:

Seuraavat annokset VEYVONDI-valmistetta 40–60 IU/kg annetaan infuusiona 8–24 tunnin välein taulukossa 1 annettujen annostusohjeiden mukaisesti tai niin kauan kuin se on kliinisesti tarpeellista. Merkittävien verenvuotojen kohdalla VWF:RCo-pitoisuus on pidettävä vähintään 50 %:ssa niin kauan kuin se katsotaan tarpeelliseksi.

Kliinisistä tutkimuksista kertyneen kokemuksen perusteella endogeeniset FVIII-pitoisuudet pysyvät VWF-korvaushoidon jälkeen normaaleina tai lähes normaaleina niin kauan kuin VEYVONDI-valmisteen antamista jatketaan.

Taulukko 1
Annossuositukset lievien ja merkittävien verenvuotojen hoitoon

Verenvuoto	Aloituseros ^a (IU VWF:RCo / kg)	Seuraava annos
Lievä (esim. verenvuoto nenästä tai suusta, runsaat kuukautiset)	40–50 IU/kg	40–50 IU/kg 8–24 tunnin välein (tai kliinisen tarpeen mukaan)
Merkittävä ^b (esim. vaikea tai pitkä nenäverenvuoto, runsaat kuukautiset, ruoansulatuskanavan verenvuoto, keskushermoston vaurio, verinivel tai vamman aiheuttama verenvuoto)	50–80 IU/kg	40–60 IU/kg 8–24 tunnin välein noin 2–3 päivän ajan (tai kliinisen tarpeen mukaan)

^aJos potilaalle annetaan rFVIII-valmistetta, tarkista ohjeet rFVIII-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta kyseisen valmisteen pakkausselosteesta.

^bVerenvuoto voidaan katsoa merkittäväksi, jos potilas tarvitsee välttämättä tai mahdollisesti punasolusiirron tai jos verenvuoto sijaitsee jossakin kriittisen tärkeässä paikassa (esim. kallonsisäinen tai ruoansulatuskanavan verenvuoto).

Verenvuodon ennaltaehkäisy ja hoito elektiivisen leikkauksen yhteydessä

Ennen leikkausta:

Potilaille, joiden FVIII-tasot ovat riittämättömät, pitää antaa 40–60 IU/kg VEYVONDI-valmistetta 12–24 tuntia ennen elektiivistä leikkausta (leikkausta edeltävä annos) sen varmistamiseksi, että elimistön FVIII-pitoisuus on vähintään 0,4 IU/ml ennen pientä ja vähintään 0,8 IU/ml ennen suurta leikkausta.

Runsaan verenvuodon estämiseksi elektiivisen leikkauksen yhteydessä FVIII:C-pitoisuus pitää määrittää 3 tunnin sisällä ennen kirurgista toimenpidettä. Jos FVIII:C-pitoisuus on suositellulla tavoitetasolla

- vähintään 0,4 IU/ml pienten kirurgisten toimenpiteiden ja suun kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ja
 - vähintään 0,8 IU/ml suurten leikkausten yhteydessä,
- potilaalle pitää antaa annos pelkkää VEYVONDI-valmistetta enintään 1 tunti ennen toimenpidettä.

Jos FVIII:C-pitoisuudet eivät ole suositellulla tavoitetasolla, potilaalle pitää antaa vonikogi alfan lisäksi tunnin sisällä ennen toimenpidettä rFVIII-valmistetta VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksien suurentamiseksi. Tarkista **taulukosta 2** suositellut FVIII:C-tavoitearvot. Annos riippuu potilaan VWF- ja FVIII-tasoista sekä mahdollisen vuodon tyypistä ja vakavuusasteesta.

Taulukko 2
Suosittelut VWF:RCo:n ja FVIII:C:n huipputavoitetasot plasmassa ennen leikkausta runsaan verenvuodon ehkäisemiseksi leikkauksen aikana ja sen jälkeen

Leikkauksen tyyppi	Haluttu plasman VWF:RCo-huippupitoisuus	Haluttu plasman FVIII:C-huippupitoisuus ^a	rVWF-annoksen (annetaan enintään 1 tunti ennen leikkausta) laskeminen (tarvittava IU VWF:RCo)
Lievä	0,50–0,60 IU/ml	0,40–0,50 IU/ml	Δ^b VWF:RCo x paino (kg) /IR ^c
Merkittävä	1 IU/ml	0,80–1 IU/ml	Δ^b VWF:RCo x paino (kg) /IR ^c

^a rFVIII-lisäannos voi olla tarpeen plasman suositellun FVIII:C-huippupitoisuuden saavuttamiseksi.

Annostusohjeet pitää antaa IR-arvon perusteella.

^b Δ = plasman VWF:RCo-huippupitoisuus – plasman VWF:RCo-perustaso

^c IR = potilaasta mitattu inkrementaalinen saanto (incremental recovery). Jos IR-arvoa ei ole käytettävissä, sen oletetaan olevan 0,02 IU/ml per IU/kg.

Leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen:

Kun kirurginen toimenpide on aloitettu, plasman VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksia on seurattava, ja leikkauksen aikana ja sen jälkeen annettava korvaushoito on räätälöitävä yksilöllisesti farmakokineettisten tulosten, verenvuodon voimakkuuden ja keston sekä laitoksen omien hoitokäytäntöjen perusteella. Leikkauksen jälkeen annettavassa korvaushoidossa VEYVONDI-valmisteen annosväli on 12 - 48 tuntia. Katso myöhempiä ylläpitoannoksia koskevat hoitosuositukset taulukosta 3.

Taulukko 3
Suosittelut VWF:RCo:n ja FVIII:C:n vähimmäistavoitetasot ennen leikkausta ja hoidon vähimmäiskestot annettaessa myöhempiä ylläpitoannoksia runsaan verenvuodon ennaltaehkäisyyn leikkauksen aikana ja sen jälkeen

Leikkauksen tyyppi	VWF:RCo Haluttu plasman vähimmäispitoisuus		FVIII:C Haluttu plasman vähimmäispitoisuus		Hoidon vähimmäiskesto	Antoväli
	Enintään 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Yli 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Enintään 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Yli 72 tuntia leikkauksen jälkeen		
Lievä	≥0,30 IU/ml	-	>0,40 IU/ml	-	48 tuntia	12–24 tunnin välein / joka toinen päivä
Merkittävä	>0,50 IU/ml	>0,30 IU/ml	>0,50 IU/ml	>0,40 IU/ml	72 tuntia	12–24 tunnin välein / joka toinen päivä

Pediatriset potilaat

VEYVONDI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

VEYVONDI-valmiste annetaan laskimoon. Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Antonopeus on määritettävä potilaan mukavuus huomioiden, ja se saa olla enintään 4 ml/min. Potilasta on tarkkailtava välittömien reaktioiden varalta. Jos potilaalle ilmaantuu valmisteen antoon mahdollisesti liittyvä reaktio, kuten takykardia, infuusionopeutta on hidastettava tai valmisteen anto on keskeytettävä potilaan kliinisen tilan mukaan. Jos rVWF-valmisteen ja rFVIII-valmisteen samanaikainen anto katsotaan tarpeelliseksi, ne voidaan esisekoittaa samassa ruiskussa asianmukaisen annoksen saamiseksi. rVWF- ja rFVIII-injektioipullojen sisältö voidaan vetää samaan ruiskuun käyttämällä aina erillistä, käyttämätöntä sekoituslaitetta (yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva hiiren tai hamsterin proteiinien aiheuttama allerginen reaktio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Jos potilaalla on aktiivinen verenvuoto, ensilinjan hoidoksi suositellaan FVIII-valmisteen ja VEYVONDI-valmisteen yhteiskäyttöä FVIII-aktiivisuustasoista riippuen (ks. kohta 4.2).

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on syytä rekisteröidä tarkoin annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaksia) ovat mahdollisia. Potilaille ja/tai heitä hoitaville henkilöille on kerrottava yliherkkyysoireiden varhaisista merkeistä, joita voivat olla esimerkiksi takykardia, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen ja/tai akuutti hengitysvaikeus, hypotensio, yleistynyt nokkosihottuma, kutina, rinokonjunktiviitti, angioedeema, letargia, pahoinvointi, oksentelu, parestesia ja levottomuus. Oireet voivat edetä anafylaktiseksi sokiksi. Sokin ilmetessä on noudatettava tavanomaista sokin hoitokäytäntöä.

Potilasta on seurattava tiiviisti ja huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusion ajan. Jos potilaalle kehittyy vaikean allergisen reaktion merkkejä ja oireita, VEYVONDI-valmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa.

Käytettävissä on oltava riittävä hoitovalmius ja välineet, jotta mahdollinen anafylaktinen reaktio voidaan hoitaa välittömästi. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt allergisia reaktioita.

VEYVONDI sisältää hyvin pieniä määriä hiiren immunoglobuliinia G (MuIgG) ja hamsterin proteiineja (enintään 2 ng/IU VEYVONDI-valmistetta). Tällä valmisteella hoidetuille potilaille voi kehittyä näiden ei-ihmisperäisten nisäkäsproteiinien aiheuttamia yliherkkyysoireita. VEYVONDI sisältää hyvin pieniä määriä rekombinanttia hyytymistekijä VIII:aa.

Tromboosi ja embolia

Tromboottisten tapahtumien riski on olemassa etenkin, jos potilaalla tiedetään olevan kliinisiä tai laboratoriokokein todettuja riskitekijöitä, vähäinen ADAMTS13-aktiivisuus mukaan lukien. Riskiryhmään kuuluvia potilaita on siksi seurattava tromboosin varhaisten merkkien varalta, ja tromboembolioiden estohoito on aloitettava voimassa olevien suositusten ja hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Jos potilas tarvitsee usein toistuvia VEYVONDI-annoksia yhdessä rekombinantin tekijä VIII:n kanssa, plasman FVIII:C-aktiivisuutta on seurattava, jotta vältetään plasman FVIII:C-pitoisuuksien liiallinen ja pitkäkestoinen nousu, sillä se voi suurentaa tromboottisten tapahtumien riskiä. VEYVONDI-valmisteen lisäksi annettavien FVIII-valmisteiden on oltava puhtaita FVIII-valmisteita. VWF:ää sisältävän FVIII-valmisteen samanaikainen käyttö suurentaisi tromboottisten tapahtumien riskiä.

Neutraleivien vasta-aineiden (inhibiittorien) kehittyminen

Von Willebrandin tautia (etenkin tyyppi 3 tautimuotoa) sairastaville potilaille saattaa kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita). Jos odotettuja VWF:RCO-pitoisuuksia ei saavuteta plasmassa tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, potilaalta on määritettävä von Willebrand -tekijän inhibiittorien mahdollinen esiintyminen asianmukaisella menetelmällä. Jos potilaan VWF-vasta-ainepitoisuus on suuri, hoito von Willebrand -tekijällä ei ehkä ole tehokasta, joten muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Hoidettaessa VWD-potilaita, joilla sitovia vasta-aineita esiintyy korkeina pitoisuuksina (aiemman plasmaperäisen VWF-valmistehoidon seurauksena), sitovien vasta-aineiden vaikutuksen kumoaminen voi vaatia suurempaa annosta. Tällaisia potilaita voidaan hoitaa antamalla suurempia vonikogi alfa -annoksia kunkin yksittäisen potilaan farmakokineettisten tulosten perusteella.

Apuaineisiin liittyvät huomioon otettavat asiat

Tämä lääkevalmiste sisältää 5,2 mg natriumia per 650 IU:n injektiopullo tai 10,4 mg natriumia per 1 300 IU:n injektiopullo. Tämä vastaa 2,2 %:a WHO:n suosittelemasta aikuisten enimmäisvuorokausiannoksesta 2 g natriumia, kun henkilön oletettu paino on 70 kg ja annos on 80 IU/kg. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen von Willebrand -tekijää sisältävien valmisteiden yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

VEYVONDI-valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita.

Raskaus

Raskaana olevien tai imettävien naisten hoidosta ei ole kokemusta. VEYVONDI-valmistetta saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi aiheellista, kun otetaan huomioon, että tällä potilasryhmällä on synnytyksen yhteydessä suurentunut verenvuotoriski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö VEYVONDI ihmisen rintamaitoon. Siksi VEYVONDI-valmistetta saa antaa imettäville, von Willebrand -tekijän puutoksesta kärsiville naisille vain, jos se on selvästi aiheellista. Terveydenhuollon ammattilaisten on punnittava mahdollisia riskejä ja määrättävä VEYVONDI-valmistetta vain, jos se on tarpeellista.

Hedelmällisyys

VEYVONDI-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole vahvistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VEYVONDI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hoidettaessa potilaita VEYVONIDI-valmisteella seuraavat haittatapahtumat ovat mahdollisia: Yliherkkyys tai allergiset reaktiot, tromboemboliat, inhibiittorien syntyminen VWF:ia vastaan.

Haittatapahtumataulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4
Yhteenveto haittavaikutuksista, joita raportoitiin VEYVONDI-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa von Willebrandin tautia sairastavilla potilailla

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus (suositellut termit)	Yleisyysluokka tutkittavien mukaan	Lukumäärä ja yleisyys tutkittavien mukaan ^a (N = 80) n (%)
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	3 (3,75)
	Kiertohuimaus	Yleinen	2 (2,50)
	Makuhäiriö	Yleinen	1 (1,25)
	Vapina	Yleinen	1 (1,25)
Sydän	Takykardia	Yleinen	1 (1,25)
Verisuonisto	Syvä laskimotukos	Yleinen	1 (1,25)
	Hypertensio	Yleinen	1 (1,25)
	Kuumat aallot	Yleinen	1 (1,25)
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Yleinen	3 (3,75)
	Pahoinvointi	Yleinen	3 (3,75)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleistynyt kutina	Yleinen	2 (2,50)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epämiellyttävät rintatuntemukset	Yleinen	1 (1,25)
	Infuusiokohdan parestesia	Yleinen	1 (1,25)
Tutkimukset	T-aallon inversio sydänsähkökäyrässä	Yleinen	1 (1,25)
	Syketiheyden nousu	Yleinen	1 (1,25)

^a **Yleisyysluokka tutkittavien mukaan:** haittatapahtuman (liittyvä ja liittymätön) saaneiden tutkittavien kokonaismäärä jaettuna tutkittavien kokonaismäärällä (N) ja kerrottuna sadalla.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi kliinisesti oireeton syvä laskimotukos (SLT) leikkaustutkimukseen osallistuneella tutkittavalla, jolle tehtiin lonkan kokotekonivelleikkaus. Lisäksi markkinoilletulon jälkeen on saatu yksi spontaani raportti syvästä laskimotukoksesta, joka kehittyi iäkkäälle potilaalle.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot tai allergiset reaktiot (joiden oireita voivat olla esimerkiksi angioedeema, infuusiokohdan kuumotus ja kirvely, vilunväristykset, punastelu, rinokonjunktiviitti, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, kihelmöinti, oksentelu, hengityksen vinkuminen) ovat mahdollisia, ja ne saattavat joissakin tapauksissa edetä anafylaksiaksi (sokki mukaan lukien).

Von Willebrandin tautia (etenkin tyyppin 3 tautimuotoa) sairastaville potilaille voi hyvin harvoin kehittyä von Willebrand -tekijää neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita). Tällaisten inhibiittorien kehittyminen saattaa ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Näillä vasta-aineilla voi olla läheinen yhteys yliherkkyys- tai anafylaktisiin reaktioihin. Siksi kaikki yliherkkyysreaktioita tai anafylaktisia reaktioita saavat potilaat on tutkittava ja arvioitava inhibiittorien varalta.

Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen hoitokeskukseen.

Trombogeenisuus

Tromboottisten tapahtumien riski on olemassa etenkin, jos potilaalla tiedetään olevan kliinisiä tai laboratoriokokein todettuja riskitekijöitä, vähäinen ADAMTS13-aktiivisuus mukaan lukien. Riskiryhmään kuuluvia potilaita on siksi seurattava tromboosin varhaisten merkkien varalta, ja tromboembolioiden estohoito on aloitettava voimassa olevien suositusten ja hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Immunogeenisuus

VEYVONDI-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa seuraamalla VWF:ää ja FVIII:aa neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä sekä VWF:ää, furiinia, kiinanhamsterin munasarjan (CHO) proteiineja ja hiiren IgG:tä sitovia vasta-aineita. Ihmisen VWF:ää tai ihmisen rFVIII:aa neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä hoidon aikana ei todettu. Kliinisissä tutkimuksissa perioperatiivista VEYVONDI-hoitoa saaneista 80 tutkittavasta yhdelle kehittyi hoidon aikana VWF:ää sitovia vasta-aineita leikkauksen jälkeen. Kyseisellä potilaalla ei raportoitu haittatapahtumia tai hemostaattisen tehon puutetta. Epäpuhtauksia, kuten rekombinanttia furiinia, CHO-proteiinia tai hiiren IgG:tä sitovia vasta-aineita ei todettu VEYVONDI-hoidon jälkeen.

Haittatapahtumia valmisteen markkinoille tulon jälkeen

Koska kooltaan epävarma populaatio ilmoittaa nämä haittatapahtuman vapaaehtoisesti, ei aina ole mahdollista arvioida tarkkaan näiden haittatapahtumien ilmaantumisfrekvenssiä tai varmistaa mahdollinen syy-yhteys lääkkeen ottamiseen.

Tavallisimpia rVWF/vonikogi alfa -hoidon markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittatapahtumia on "infuusion liittyvä reaktio", joka ilmenee kliinisesti seuraavin oirein: takykardia, kuumat aallot, ihottuma, hengenahdistus ja näön sumeneminen. Näitä on raportoitu spontaanisti kahdessa tapauksessa lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja molemmissa tapauksissa oireet hävisivät ja potilaat toipuivat täysin 20 minuutin ja 4 tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Von Willebrand -tekijän yliannostusoireita ei ole raportoitu. Tromboembolisia tapahtumia saattaa esiintyä suurissa yliannostuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit: veren hyytymistekijät, von Willebrand -tekijä. ATC-koodi: B02BD10

Vaikutusmekanismi

VEYVONDI on rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä (rVWF). VEYVONDI toimii samalla tavalla kuin endogeeninen von Willebrand -tekijä.

VEYVONDI-valmisteella voidaan korjata hemostaasin häiriöitä potilailla, joilla on von Willebrand -tekijän puutos (von Willebrandin tauti). Vaikutus tapahtuu kahdella tasolla:

- VEYVONDI palauttaa verihituleiden kiinnittymiskyvyn verisuonen vauriokohdan subendoteeliin (se sitoutuu sekä verisuonen subendoteelin matriksiin, esim. kollageeniin, että verihituleen solukalvoon) ja mahdollistaa primaarin hemostaasin. Tämä näkyy vuotoajan lyhentymisenä. Tämä vaikutus on välitön, ja sen tiedetään riippuvan pitkälti proteiinin polymerisaatioasteesta.
- VEYVONDI korjaa viiveellä tapahtumaan liittyvän tekijä VIII -vajauksen. Laskimoon annettuna VEYVONDI sitoutuu endogeeniseen tekijä VIII:aan (jota potilaan elimistö tuottaa normaalisti) ja vakauttamalla tämän tekijän estää sen nopean hajoamisen. Tämän vuoksi VEYVONDI-valmisteen antaminen palauttaa toissijaisena vaikutuksena FVIII:C-pitoisuuden normaalisti ensimmäisen infuusion annon jälkeen FVIII:C-pitoisuus nousee yli 40 %:iin 6 tunnin kuluessa, ja huippupitoisuus saavutetaan useimmilla potilailla 24 tunnin kuluessa FVIII:C-perustasosta riippuen.

VEYVONDI on rVWF-valmiste, joka sisältää erittäin suurikokoisia multimeereja kaikkien plasman multimeerien lisäksi, koska se ei altistu ADAMTS13:n aiheuttamalle proteolyyksille valmistusprosessin aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinistä turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmessa loppuun suoritettussa tutkimuksessa (070701, 071001 ja 071101), joihin otettiin von Willebrandin tautia sairastavia potilaita. Yhteensä VEYVONDI-valmistetta annettiin 92 yksittäiselle tutkittavalle (80 von Willebrandin tautia sairastavalle tutkittavalle tutkimuksissa 070701, 071001 ja 071101 sekä 12 A-hemofiliaa sairastavalle tutkittavalle tutkimuksessa 071104) kliinisen kehitysohjelman aikana.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset VEYVONDI-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa von Willebrandin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VEYVONDI-valmisteen farmakokinetiikkaa (PK) selvitettiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa arvioimalla plasman VWF:RCo-pitoisuuksia, von Willebrand -tekijän antigeenin (VWF:Ag) pitoisuuksia ja von Willebrand -tekijän kollageeniin sitoutumista (VWF:CB). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tutkittavat arvioitiin tilanteessa, jossa heillä ei ollut verenvuotoja. FVIII:C-pitoisuuden pitkäkestoinen nousu oli todettavissa kuuden tunnin kuluessa VEYVONDI-kertainfuusiosta.

Taulukossa 5 on yhteenveto VEYVONDI-valmisteen farmakokineettisistä ominaisuuksista 50 IU/kg:n VWF:RCo (PK₅₀) tai 80 IU/kg:n VWF:RCo (PK₈₀) -infuusioiden jälkeen. Infuusion keskimääräinen kesto oli 16,5 minuuttia (keskihajonta ± 3,51 minuuttia), kun VWF:RCo-annos oli 50 IU/kg (PK₅₀), ja 11,8 minuuttia (± 2,86 minuuttia), kun VWF:RCo-annos oli 80 IU/kg (PK₈₀).

Taulukko 5 VWF:RCo-hoidon farmakokineettinen arviointi ^f				
Parametri	Vaihe 1, PK ₅₀ VEYVONDI yhdessä oktokogi alfan kanssa ^e (tutkimus 070701) Keskiarvo (95 % CI) Keskihajonta	Vaihe 3, PK ₅₀ VEYVONDI (tutkimus 071001) Keskiarvo (95 % CI) Keskihajonta	Vaihe 3, PK ₈₀ VEYVONDI (tutkimus 071001) Keskiarvo (95 % CI) Keskihajonta	Leikkaus, PK ₅₀ VEYVONDI (tutkimus 071101) Keskiarvo (95 % CI) Keskihajonta
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, 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	1 541,4 (1 295,7; 1 787,2) 554,31	2 105,4 (1 858,6; 2 352,3) 427,51	2 939,0 (2 533,2; 3 344,8) 732,72	1 834,4 (1 259,0; 2 409,7) 856,45
AUC _{0-inf} /annos ^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[tuntia], ^b[dl/kg/h], ^c[(IU/dl)/(U VWF:RCo/kg)] ^d[(h*IU/dl)] ^e[(h*IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)]

^f[Käytössä oli VWF:RCo-määryksiä, joiden herkkyys ja tunnistusalueet vaihtelivat: vaihe 1: automatisoitu määrittäminen 0,08–1,50 IU/ml ja herkkä manuaalinen määrittäminen 0,01–0,08 IU/ml; vaihe 3: automatisoitu määrittäminen 0,08–1,50 IU/ml]

^g Tämä tutkimus tehtiin ADVATE-valmisteella, joka on rekombinantti tekijä VIII

Tutkimusten 070701 ja 071001 yhdistettyjen tietojen eksploratiivinen analyysi viittasi siihen, että VWF:RCo:n keskimääräinen pysyvyys oli tilastollisesti merkitsevästi (5 %:n tasolla) suurentunut, terminaalinen puoliintumisaikaa oli tilastollisesti merkitsevästi (5 %:n tasolle) pidentynyt ja AUC_{0-inf}-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi (5 %:n tasolla) suurentunut VEYVONDI-valmisteen annon (50 IU/kg VWF:RCo) ja VEYVONDI-valmisteen ja oktokogi alfan samanaikaisen annon (50 IU/kg VWF:RCo ja 38,5 IU/kg rFVIII) jälkeen verrattuna pdVWF:n ja pdFVIII:n antoon (50 IU/kg pdVWF:RCo ja 38,5 IU/kg pdFVIII).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tutkimuksia karsinogeenisuudesta, hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiönkehityksestä ei ole tehty. Ihmisen istukan ex vivo -perfuusiomallissa on osoitettu, että VEYVONDI ei läpäise istukkaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Natriumsitraatti

Glysiini

Trehaloosidihydraatti

Mannitoli

Polysorbaatti 80

Liutin

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vonikogi alfan (ihmisen von Willebrand -tekijän) ja oktokogi alfan (ihmisen hyytymistekijän) antamista samassa ruiskussa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa ja yhteensopivuustutkimuksissa. rVWF ja rFVIII voidaan esisekoittaa samassa ruiskussa asianmukaisen annoksen saamiseksi (antotapa, ks. kohta 4.2). Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Kesto aika sekoituksen jälkeen:

Valmisteen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 3 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Kuiva-aine

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin pakkaus sisältää:

- kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on butyylikumitulppa
- 5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klooributyyliä)
- yhden laitteen valmisteen käyttökuntoon saattamista varten (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kukin pakkaus sisältää:

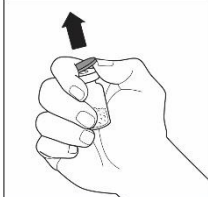

- kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on butyylikumitulppa.
- 10 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä)
- yhden laitteen valmisteen käyttökuntoon saattamista varten (Mix2Vial)

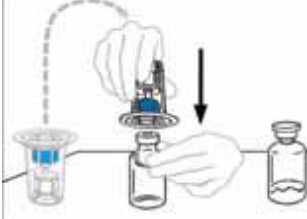
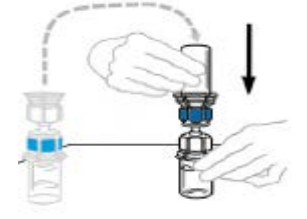


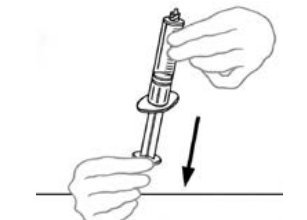

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

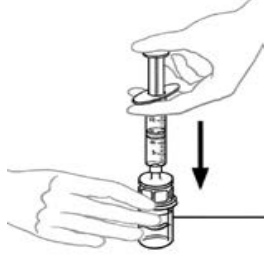
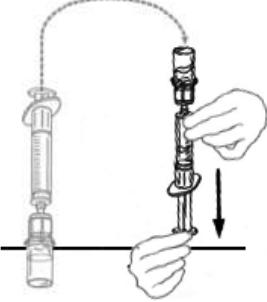

Yleiset ohjeet

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ja varmista, että VEYVONDI-kuiva-aine ja injektionesteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista. Älä käytä etiketeissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana aseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelyalustaa. Pese kädet ja pue puhtaat tutkimuskäsineet (käsineiden käyttäminen on vapaaehtoista).
- Käyttökuntoon saatettu valmiste tulee käyttää (kun kuiva-aine on sekoitettu mukana toimitettuun veteen) mahdollisimman pian kolmen tunnin kuluessa. Käyttökuntoon saatettua valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään kolmen tunnin ajan.
- Varmista, että VEYVONDI-kuiva-aine ja steriili injektionesteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista.
- Käytä muoviruskuja tämän valmisteen antamiseen, sillä valmisteen sisältämällä proteiineilla on taipumus tarttua lasisten ruiskujen pintaan.
- Älä sekoita vonkogi alfaa muiden lääkevalmisteiden kuin rFVIII:n kanssa.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi ja lääkkeen antamiseksi

	Vaiheet	Kuvaesimerkki
1	Poista VEYVONDI-kuiva-aineen ja liuottimen sisältävistä injektiopulloista korkit ja paljasta kumitulppien keskustat.	
2	Desinfioi jokainen tulppa erillisellä steriilillä desinfiointipyyhkeellä (tai muulla sopivalla, lääkärin tai hemofilian hoitoon erikoistuneen keskuksen suosittelemalla steriilillä liuoksella) pyyhkimällä tulppaa useiden sekuntien ajan. Anna kumitulpan kuivua. Aseta injektiopullot tasaiselle alustalle.	
3	Avaa Mix2Vial-laitteen pakkaus vetämällä suojakansi kokonaan pois ilman, että kosketat pakkauksen sisäpuolta. Älä poista Mix2Vial-laitetta pakkauksesta.	—

4	<p>Käännä Mix2Vial-laitteen pakkaus ylösalaisin ja aseta se liuottimen sisältävän injektiopullon päälle. Työnnä laitteen sininen muovipiikki kohtisuoraan liuotinpullon tulpan keskustan läpi. Tartu pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti Mix2Vial-laitteesta. Älä koske läpinäkyvään muovipiikkiin. Liuottimen sisältävä injektiopullo on nyt kiinnitetty Mix2Vial-laitteeseen ja valmis kiinnitettäväksi VEYVONDI-injektiopulloon.</p>	
5	<p>Kiinnitä liuottimen sisältävä injektiopullo VEYVONDI-injektiopulloon kääntämällä liuotinpullo ylösalaisin ja asettamalla se VEYVONDI-kuiva-aineen sisältävän injektiopullon päälle. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kohtisuoraan VEYVONDI-injektiopullon tulpan läpi. Tämä on tehtävä heti, jotta nesteeseen ei pääse taudinaiheuttajia. Tyhjiö vetää liuottimen VEYVONDI-injektiopulloon. Tarkista, että liuotin on kokonaan siirtynyt. Älä käytä, jos tyhjiö ei ole vetänyt liuotinta VEYVONDI-injektiopulloon.</p>	
6	<p>Pyörittele toisiinsa liitetyjä injektiopulloja varovasti ja jatkuvasti, tai anna käyttökuntoon saatetun valmisteen tasaantua 5 minuutin ajan ja pyörittele sitä sitten varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista. Ravistaminen huonontaa valmisteen laatua. Älä säilytä kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.</p>	
7	<p>Irrota Mix2Vial-laitteen puoliskot toisistaan tarttumalla toisella kädellä VEYVONDI-injektiopulloon kiinnitetyn Mix2Vial-laitteen läpinäkyvään muoviosaan ja toisella kädellä liuotinpulloon kiinnitetyn Mix2Vial-laitteen siniseen muoviosaan. Irrota injektiopullot varovasti toisistaan kiertämällä sinistä muoviosaa vastapäivään. Älä koske liuotetun valmisteen sisältävään VEYVONDI-injektiopulloon kiinnitetyn muovisen liitospäähän. Aseta VEYVONDI-injektiopullo tasaiselle työtasolle. Hävitä tyhjä liuotinpullo.</p>	
8	<p>Vedä tyhjiään, steriiliin, kertakäyttöiseen muoviruiskuun ilmaa vetämällä mäntää taaksepäin. Ruiskuun vedettävän ilman määrän tulisi olla yhtä suuri kuin injektiopullosta vedettävän, käyttökuntoon saatetun VEYVONDI-valmisteen määrä.</p>	
9	<p>Laita VEYVONDI-injektiopullo (joka sisältää käyttökuntoon saatetun valmisteen) tasaiselle työtasolle, kiinnitä ruisku läpinäkyvään muoviseen liitospäähän ja kierrä ruiskua myötäpäivään</p>	

10	Pidä injektiopulloa toisessa kädessä ja paina toisella kädellä kaikki ilma ruiskusta injektiopulloon.	
11	Käännä toisiinsa liitetyt ruisku ja VEYVONDI-injektiopullo ylösalaisin niin, että injektiopullo on päällimmäisenä. Varmista, että ruiskun mäntä on painettu pohjaan. Vedä VEYVONDI-valmiste ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti taaksepäin.	
12	Älä siirtele liuosta ruiskusta injektiopulloon ja takaisin. Se voi heikentää lääkkeen laatua. Kun olet valmis antamaan infuusion, irrota ruisku kiertämällä sitä vastapäivään. Tarkista ruisku silmämääräisesti hiukkasten varalta. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Jos liuoksessa on saostumia tai hiukkasia, sitä ei saa käyttää. Ota yhteys lääkäriin.	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin yksi VEYVONDI-injektiopullo: • Jätä ruisku kiinni injektiopulloon, kunnes seuraava injektiopullo on valmis käytettäväksi. • Valmistele seuraava VEYVONDI-injektiopullo käyttökuntoon uutta Mix2Vial-laitetta käyttäen ja yllä kuvattuja vaiheita (2–8) noudattaen. 	
14	Yhteen ruiskuun voi vetää kahden injektiopullon sisällön. HUOMAUTUS: kun painat ilmaa toiseen VEYVONDI-injektiopulloon, jonka sisältö on tarkoitus vetää samaan ruiskuun, varmista, että ruiskuun liitetty injektiopullo on käännetty ylösalaisin (injektiopullo ruiskun yläpuolella).	

Ohjeet lääkkeen antamiseksi

Tarkista ruiskussa oleva, käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia). Injektiopulloon jää usein hiukan saostumia tai hiukkasia **valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen**. Mix2Vial-laitteen suodatin poistaa nämä hiukkaset täysin. Suodatus ei vaikuta annoksen laskentaan. **Ruiskussa olevaa liuosta** ei saa käyttää, jos se on sameaa tai sisältää suodatuksen jälkeen saostumia tai hiukkasia.

1. Kiinnitä infuusioneula VEYVONDI-liuoksen sisältävään ruiskuun. Potilasmukavuuden vuoksi on suositeltavaa käyttää siipineulalla varustettua infuusiolaitteistoa. Aseta neulan kärki ylöspäin ja poista kaikki ilmakuplat naputtamalla ruiskua kevyesti sormellasi. Poista ilma ruiskusta ja neulasta painamalla mäntää hitaasti ja varovasti.
2. Tee kiristysside ja valmistele infuusiokohta puhdistamalla iho perusteellisesti steriilillä desinfiointipyyhkeellä (tai muulla sopivalla, lääkärin tai hemofilian hoitoon erikoistuneen keskuksen suosittelemalla steriilillä liuoksella).

3. Vie neula laskimoon ja avaa kiristyside. Anna VEYVONDI hitaana infuusiona. Infuusionopeus saa olla enintään 4 ml minuutissa. Irrota tyhjä ruisku. Jos annokseen tarvitaan useita ruiskuja, kiinnitä ja annostelet seuraavat VEYVONDI-valmistetta sisältävät ruiskut yksi kerrallaan.

Huomautus:

älä poista siipineulaa äläkä koske ruiskun liittimenä toimivaan Luer-porttiin, ennen kuin kaikkien ruiskujen sisältö on annettu.

Jos lääkäri on määrännyt rekombinanttia tekijää VIII, anna rekombinantti tekijä

VIII 10 minuutin kuluessa siitä, kun koko VEYVONDI-infuusio on annettu.

4. Poista neula laskimosta ja paina infuusiokohtaa steriilillä harsotaitoksella useiden minuuttien ajan.

Jos VEYVONDI-valmistetta on tarpeen antaa suurina tilavuuksina, kahden VEYVONDI-injektiopullon sisältö voidaan yhdistää. Käyttökuntoon saatettujen VEYVONDI-injektiopullojen sisällön voi vetää samaan ruiskuun. Tällöin käyttökuntoon saatettua VEYVONDI-liuosta ei saa kuitenkaan laimentaa edelleen.

Liuos on annettava hitaasti laskimoon (ks. kohta 4.2) enintään nopeudella 4 ml/min.

Älä laita neulansuojasta takaisin paikoilleen. Laita neula, ruisku ja tyhjä(t) VEYVONDI-valmisteen ja liuottimen injektiopullo(t) terävälle jätteelle tarkoitettuun kovaseinäiseen astiaan odottamaan asianmukaista hävittämistä. Älä hävitä näitä tarvikkeita talousjätteen mukana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH

Industriestraße 67

1221 Wien

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1298/001

EU/1/18/1298/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-a-Bot 111
CH-2000 Neuchatel
SVEITSI

Baxter AG
Uferstraße 15
2304 Orth an der Donau
ITÄVALTA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
ITÄVALTA

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULOMPI KOTELO (650 IU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vonikogi alfa (rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 650 IU vonikogi alfaa eli noin 130 IU/ml, kun se on saatettu
käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä
Spesifinen aktiivisuus: noin 110 IU VWF:RCo/mg proteiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Natriumsitraatti, glysiini, trehaloosidihydraatti, mannitoli, polysorbaatti 80 ja
injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 1 injektiopullo, jossa liuotinta (5 ml), 1 Mix2Vial-laite

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon, käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

Käytä välittömästi tai viimeistään 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestraße 67

1221 Wien

Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1298/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

VEYVONDI 650 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI KOTELO (1 300 IU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vonikogi alfa (rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 300 IU vonikogi alfaa eli noin 130 IU/ml, kun se on saatettu
käyttökuntoon 10 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä
Spesifinen aktiivisuus: noin 110 IU VWF:RCo/mg proteiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Natriumsitraatti, glysiini, trehaloosidihydraatti, mannitoli, polysorbaatti 80 ja
injektioneiteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö: 1 injektiokuiva-ainepullo, 1 injektiopullo, jossa liuotinta (10 ml), 1 Mix2Vial-laite

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon, käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

Käytä välittömästi tai viimeistään 3 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestraße 67

1221 Wien

Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1298/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

VEYVONDI 1 300 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine
vonikogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine
vonikogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (5 ml)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin VEYVONDI-valmisteelle
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (10 ml)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin VEYVONDI-valmisteelle
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten vonikogi alfa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VEYVONDI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VEYVONDI-valmistetta
3. Miten VEYVONDI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VEYVONDI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VEYVONDI on ja mihin sitä käytetään

VEYVONDI-valmisteen vaikuttava aine, vonikogi alfa, on rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä (rVWF). Se vaikuttaa samalla tavalla kuin ihmisen elimistössä luonnollisesti esiintyvä von Willebrand -tekijä (VWF). VWF on hyytymistekijä VIII:n kantajamolekyylillä ja osallistuu veren hyytymiseen siten, että se saa verihyälät tarttumaan haavaan ja muodostamaan verihyytymän. VWF:n puutos suurentaa verenvuototaipumusta.

VEYVONDI-valmistetta käytetään von Willebrandin tautia sairastavien aikuispotilaiden (vähintään 18-vuotiaiden) verenvuotojen hoitoon ja hallintaan sekä leikkauksiin liittyvien verenvuotojen ennaltaehkäisyyn. Sitä käytetään kun toinen, desmopressiiniä kutsuttu lääke ei ole tehonnut tai sitä ei voida antaa.

Von Willebrandin tauti on perinnöllinen verenvuototauti, joka johtuu von Willebrand -tekijän täydellisestä tai osittaisesta puutoksesta. Tätä tautia sairastavien potilaiden veri ei hyydy normaalisti ja vuotoaika pitenee. Von Willebrand -tekijän (VWF) antaminen korjaa von Willebrand -tekijän puutoksen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VEYVONDI-valmistetta

Älä käytä VEYVONDI-valmistetta

- jos olet allerginen vonikogi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille

Jos et ole varma asiasta, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät VEYVONDI-valmistetta.

On olemassa pieni riski, että saat yliherkkyysoireita (vaikea, äkillinen allerginen reaktio) VEYVONDI-valmisteesta. Lääkärisi kertoo sinulle vaikeiden allergisten reaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat muun muassa syketiheyden nousu, ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina, huulten ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa, nopea syke, nenän tukkoisuus, silmien punoitus, yleinen huonovointisuus ja huimaus. Nämä saattavat olla yliherkkyysoireita. **Jos saat mitään näistä oireista, keskeytä infuusio heti ja ota yhteyttä lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja huimaus, vaativat nopeaa ensihoitoa.**

Potilaat, joille kehittyy inhibiittoreita

Joillekin VWF-lääkitystä saaville potilaille saattaa muodostua VWF-inhibiittoreita (vasta-aineita). Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit saattavat estää hoitoa vaikuttamasta oikein. Sinua seurataan huolellisesti tällaisten inhibiittorien kehittymisen varalta.

- Kerro lääkärille heti, jos verenvuotoasi ei saada hallintaan VEYVONDI-valmisteella.

Jos plasmasi VWF-pitoisuus tai tekijä VIII -pitoisuus ei nouse odotetulle tasolle VEYVONDI-hoidolla lääkärin seuraamien tutkimustulosten perusteella tai jos verenvuotoa ei saada riittävästi hallintaan, se voi johtua VWF- tai tekijä VIII -vasta-aineiden muodostumisesta. Lääkärisi tarkistaa asian. Saat tarvittaessa suuremman VEYVONDI-annoksen tai suuremman tekijä VIII -annoksen tai jopa jotakin toista lääkettä verenvuotojen hallitsemiseen. Älä suurennat VEYVONDI-valmisteen kokonaisannosta verenvuodon hallitsemiseksi keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos olet aikaisemmin saanut hoitoa plasmaperäisillä VWF-konsentraateilla, sinulle on saattanut muodostua vasta-aineita ja vasteesi VEYVONDI-hoidolle voi olla heikentynyt niiden takia. Lääkärisi täytyy ehkä säätää annosta laboratoriotulosten perusteella.

Veritulpat

Jos sinulla on tiedossa olevia kliinisiä tai laboratorioarvoihin perustuvia riskitekijöitä, sinulla voi esiintyä verisuonitukostapahtumia. Siksi lääkäri seuraa sinua veritulpan varhaisvaiheen merkkien varalta.

Hyytymistekijä VIII -valmisteet voivat sisältää vaihtelevasti VWF:ää. Siksi VEYVONDI-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavan FVIII-valmisteen on oltava puhdas FVIII-valmiste.

Jos sinulla on ollut aiemmin veritulppia tai verisuonitukoksia (tromboembolisia komplikaatioita), kerro asiasta välittömästi lääkäriillesi.

Lapset ja nuoret

VEYVONDI-valmistetta ei ole hyväksytty alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja VEYVONDI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

VEYVONDI ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

VEYVONDI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 5,2 mg natriumia per 650 IU:n injektioampulli tai 10,4 mg natriumia per 1 300 IU:n injektioampulli.

Tämä vastaa 2,2 %:a suositellusta ravinnosta saatavasta aikuisten enimmäisvuorokausiannoksesta natriumia, kun henkilön oletettu paino on 70 kg ja annos on 80 IU/kg.

Tämä on otettava tämä huomioon, jos sinulla on ruokavalion natriumrajoitus.

3. Miten VEYVONDI-valmistetta käytetään

VEYVONDI-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta von Willebrandin tautia sairastavien potilaiden hoidosta.

Lääkäri laskee tarvittavan VEYVONDI-annoksen (kansainvälisinä yksikköinä, lyhenne IU). Annos riippuu seuraavista asioista:

- paino
- verenvuodon sijainti
- verenvuodon voimakkuus
- kliininen tilasi
- tarvittava leikkaus
- VWF-aktiivisuus veressä leikkauksen jälkeen
- tautisi vaikeusaste

Lääkäri saattaa määrätä verikokeita varmistaakseen, että veresi von Willebrand -tekijän pitoisuus on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulle tehdään suuri leikkaus.

Verenvuototapahtumien hoito:

Lääkärisi laskee sinulle sopivimman annoksen ja päättää, kuinka usein ja kuinka kauan VEYVONDI-valmistetta tarvitsee ottaa.

Lievien verenvuotojen (esim. verenvuodon nenästä tai suusta, runsaiden kuukautisten) hoitoon kukin alkuannos on yleensä 40 – 50 IU/kg ja merkittävien vuotojen (vaikean tai sitkeän nenäverenvuodon, runsaiden kuukautisten, ruoansulatuskanavan verenvuodon, keskushermoston vaurion, verinivelen tai vamman aiheuttaman verenvuodon) hoitoon kukin alkuannos on 50 – 80 IU/kg. Annokset tämän jälkeen (kliinisen tarpeen mukaan) ovat lievien vuotojen hoidossa 40 – 50 IU/kg 8 – 24 tunnin välein niin kauan kuin kliinistä tarvetta arvioidaan olevan ja merkittävien vuotojen hoidossa 40 – 60 IU/kg n. 2 – 3 vuorokauden ajan.

Jos sinusta tuntuu, että VEYVONDI-valmiste ei toimi riittävän hyvin, keskustele lääkärin kanssa.

Lääkäri tekee tarvittavat laboratoriokokeet varmistaakseen, että veresi von Willebrand -tekijän taso on riittävä. Jos käytät VEYVONDI-valmistetta kotona, lääkäri varmistaa, että sinulle opastetaan infuusion antaminen ja oikea annostus.

Verenvuodon ennaltaehkäisy elektiivisen leikkauksen yhteydessä:

Runsaan verenvuodon estämiseksi lääkäri määrittää FVIII:C-pitoisuutesi 3 tunnin sisällä ennen leikkausta. Jos FVIII-pitoisuutesi ei ole riittävä, saattaa lääkärisi määrätä sinulle 40–60 IU/kg VEYVONDI-valmistetta 12–24 tuntia ennen elektiivisen leikkauksen aloittamista (leikkausta edeltävä annos) FVIII pitoisuuksiesi suurentamiseksi kohdearvoon (0,4 IU/ml pienten ja vähintään 0,8 IU/ml suurten leikkausten yhteydessä). Tunnin sisällä ennen leikkausta saat VEYVONDI-annoksen, joka perustuu 3 tuntia ennen leikkausta tehtyyn määritykseen. Annos riippuu potilaan VWF- ja FVIII-pitoisuuksista sekä mahdollisen vuodon tyypistä ja vaikeusasteesta.

Miten VEYVONDI-valmistetta käytetään

VEYVONDI-valmisteen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta

Käyttö lapsille ja nuorille

VEYVONDI-valmistetta ei ole hyväksytty alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon.

Jos käytät enemmän VEYVONDI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Jos otat suositeltua suuremman VEYVONDI-infuusion, kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille. Tahattomaan yliannostukseen voi liittyä verihyytymien (tromboosin) muodostumisriski.

Jos unohtat käyttää VEYVONDI-valmistetta

- Älä infusoi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Ota seuraava infuusio aikataulun mukaisesti ja jatka hoitoa lääkärin neuvomalla tavalla.

Jos lopetat VEYVONDI-valmisteen käytön

Älä lopeta VEYVONDI-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

VEYVONDI voi aiheuttaa allergisen reaktion.

Keskeytä infuusio ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat jonkin seuraavista vaikeiden allergisten reaktioiden varhaisista oireista:

- ihottuma tai nokkosihottuma, yleistynyt kutina
- puristava tunne kurkussa tai rinnassa, rintakipu,
- hengitysvaikeudet, heikotus, sykkeen nopeutuminen
- huimaus, pahoinvointi tai pyörtyminen.

VEYVONDI-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettuja yleisiä (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä) haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, oksentelu, infuusiokohdan kihelmöinti tai kuumotus, epämiellyttävät rintatuntemukset, heitehuimaus, kiertoahuimaus, veritulpat, kuumat aallot, kutina, korkea verenpaine, lihasnykäisy, makuhäiriöt ja sykkeen nopeutuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa sivuvaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VEYVONDI-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän käyt. viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa mikrobikontaminaation riskin välttämiseksi, koska se ei sisällä säilytysaineita.
- Tämä valmiste on kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos asianmukaisella tavalla.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VEYVONDI sisältää

Vaikuttava aine on vonikogi alfa (rekombinantti ihmisen von Willebrand -tekijä).

VEYVONDI 650 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää nimellisesti 650 kansainvälistä yksikköä (IU) vonikogi alfaa.

Kun VEYVONDI on saatettu käyttökuntoon käyttämällä 5 ml pakkauksessa olevaa liuotinta, se sisältää noin 130 IU/ml vonikogi alfaa.

VEYVONDI 1 300 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää nimellisesti 1 300 kansainvälistä yksikköä (IU) vonikogi alfaa. Kun VEYVONDI on saatettu käyttökuntoon käyttämällä 10 ml pakkauksessa olevaa liuotinta, se sisältää noin 130 IU/ml vonikogi alfaa.

Muut aineet ovat:

Natriumsitraatti, glysiini, trehaloosidihydraatti, mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ks. kohta 2 "VEYVONDI sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

VEYVONDI on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen ruiskuun vedetty liuos on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä näy saostumia tai muita vieraita hiukkasia.

Kukin VEYVONDI 650 IU -pakkaus sisältää:

- kuiva-aine lasipullossa, jossa on kumitulppa
- 5 ml liuotinta lasipullossa, jossa on kumitulppa
- yhden laitteen valmisteen käyttökuntoon saattamista varten (Mix2Vial)

Kukin VEYVONDI 1300 IU -pakkaus sisältää:

- kuiva-aine lasipullossa (tyypin I lasi), jossa on butyylikumitulppa.
- 10 ml liuotinta lasipullossa (tyypin I lasi), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä)
- yhden laitteen valmisteen käyttökuntoon saattamista varten (Mix2Vial)

Myyntiluvan haltija

Baxalta Innovations GmbH

Industriestraße 67

1221 Wien

Itävalta

Puh: +44(0)1256 894 959

Sähköposti: medinfoEMEA@shire.com

Valmistaja

Baxter AG

Industriestraße 67

A-1221 Wien

Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi ja lääkkeen antamiseksi

Yleiset ohjeet

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä ja varmista, että VEYVONDI-kuiva-aine ja injektionesteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista.

Älä käytä etiketeissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana aseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelyalustaa. Pese kädet ja pue puhtaat tutkimuskäsineet (käsineiden käyttäminen on vapaaehtoista).

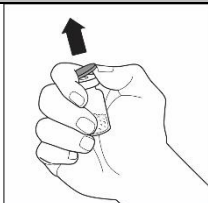

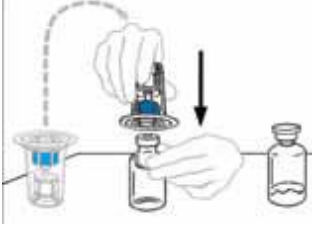
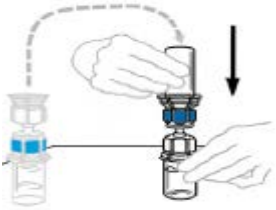
Käyttökuntoon saatettu valmiste tulee käyttää (kun kuiva-aine on sekoitettu mukana toimitettuun veteen) mahdollisimman pian kolmen tunnin kuluessa. Käyttökuntoon saatettua valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään kolmen tunnin ajan. Käyttökuntoon saatettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa. Se on hävitettävä kolmen tunnin kuluttua.


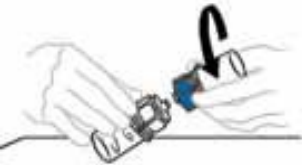
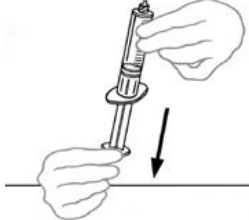


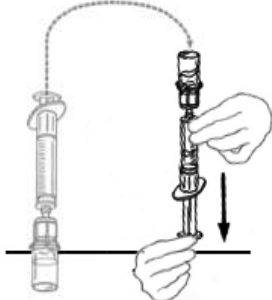
Varmista, että VEYVONDI-kuiva-aine ja steriili injektionesteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista.


Käytä muoviruskuja tämän valmisteen antamiseen, sillä valmisteen sisältämällä proteiineilla on taipumus tarttua lasisten ruiskujen pintaan.

Älä sekoita VEYVONDI-valmistetta muiden lääkevalmisteiden, paitsi rFVIII:n, kanssa.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi

	Vaiheet	Kuvaesimerkki
1	Poista VEYVONDI-kuiva-aineen ja liuottimen sisältävistä injektiopulloista korkit ja paljasta kumitulppien keskustat.	
2	Desinfioidi jokainen tulppa erillisellä steriilillä desinfiointipyyhkeellä (tai muulla sopivalla, lääkärin tai hemofilian hoitoon erikoistuneen keskuksen suosittelemalla steriilillä liuoksella) pyyhkimällä tulpaa useiden sekuntien ajan. Anna kumitulppien kuivua. Aseta injektiopullot tasaiselle alustalle.	
3	Avaa Mix2Vial-laitteen pakkaus vetämällä suojakansi kokonaan pois ilman, että kosketat pakkauksen sisäpuolta. Älä poista Mix2Vial-laitetta pakkauksesta.	–
4	Käännä Mix2Vial-laitteen pakkaus ylösalaisin ja aseta se liuottimen sisältävän injektiopullon päälle. Työnnä laitteen sininen muovipiikki kohtisuoraan liuotinpullon tulpan keskustan läpi. Tartu pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti Mix2Vial-laitteesta. Älä koske läpinäkyvään muovipiikkiin. Liuottimen sisältävä injektiopullo on nyt kiinnitetty Mix2Vial-laitteeseen ja valmis kiinnitettäväksi VEYVONDI-injektiopulloon.	
5	Kiinnitä liuottimen sisältävä injektiopullo VEYVONDI-injektiopulloon kääntämällä liuotinpullo ylösalaisin ja asettamalla se VEYVONDI-konsentraatin sisältävän injektiopullon päälle. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kohtisuoraan VEYVONDI-injektiopullon tulpan läpi. Tämä on tehtävä heti, jotta nesteeseen ei pääse taudinaiheuttajia. Tyhjiö vetää liuottimen VEYVONDI-injektiopulloon. Tarkista, että liuotin on kokonaan siirtynyt. Älä käytä, jos tyhjiö ei ole vetänyt liuotinta VEYVONDI-injektiopulloon.	

6	<p>Pyörittele toisiinsa liitettyjä injektio-pulloja varovasti ja jatkuvasti, tai anna käyttökuntoon saadetun valmisteen tasaantua 5 minuutin ajan ja pyörittele sitä sitten varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista. Ravistaminen huonontaa valmisteen laatua. Älä säilytä kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.</p>	
7	<p>Irrota Mix2Vial-laitteen puoliskot toisistaan tarttumalla toisella kädellä VEYVONDI-injektio-pulloon kiinnitetyn Mix2Vial-laitteen läpinäkyvään muoviosaan ja toisella kädellä liuotin-pulloon kiinnitetyn Mix2Vial-laitteen siniseen muoviosaan. Irrota injektio-pullot varovasti toisistaan kiertämällä sinistä muoviosaa vastapäivään. Älä koske liuotetun valmisteen sisältävään VEYVONDI-injektio-pulloon kiinnitetyn muovisen liitospäähän. Aseta VEYVONDI-injektio-pullo tasaiselle työtasolle. Hävitä tyhjä liuotin-pullo.</p>	
8	<p>Vedä tyhjä, steriiliin, kertakäyttöiseen muoviruiskuun ilmaa vetämällä mäntää taaksepäin. Ruiskuun vedettävän ilman määrän tulisi olla yhtä suuri kuin injektio-pullosta vedettävän, käyttökuntoon saadetun VEYVONDI-valmisteen määrä.</p>	
9	<p>Laita VEYVONDI-injektio-pullo (joka sisältää liuotetun valmisteen) tasaiselle työtasolle, kiinnitä ruisku läpinäkyvään muoviseen liitospäähän ja kierrä ruiskua myötäpäivään.</p>	
10	<p>Pidä injektio-pulloa toisessa kädessä ja paina toisella kädellä kaikki ilma ruiskusta injektio-pulloon.</p>	
11	<p>Käännä toisiinsa liitetyt ruisku ja VEYVONDI-injektio-pullo ylösalaisin niin, että injektio-pullo on päällimmäisenä. Varmista, että ruiskun mäntä on painettu pohjaan. Vedä VEYVONDI-valmiste ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti taaksepäin.</p>	

12	Älä siirtele liuosta ruiskusta injektiopulloon ja takaisin. Se voi heikentää lääkkeen laatua. Kun olet valmis antamaan infuusion, irrota ruisku kiertämällä sitä vastapäivään. Tarkista ruisku silmämääräisesti hiukkasten varalta. Ruiskussa olevan liuoksen tulee olla kirkasta. Jos liuoksessa on saostumia tai hiukkasia, sitä ei saa käyttää. Ota yhteys lääkäriin.	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin yksi VEYVONDI-injektiopullo: • Jätä ruisku kiinni injektiopulloon, kunnes seuraava injektiopullo on valmis käytettäväksi. • Valmistele seuraava VEYVONDI-injektiopullo käyttökuntoon uutta Mix2Vial-laitetta käyttäen ja yllä kuvattuja vaiheita (2–8) noudattaen 	
14	Yhteen ruiskuun voi vetää kahden injektiopullon sisällön. HUOMAUTUS: Kun painat ilmaa toiseen VEYVONDI-injektiopulloon, jonka sisältö on tarkoitus vetää samaan ruiskuun, varmista, että ruiskuun liitetty injektiopullo on käännetty ylösalaisin (injektiopullo ruiskun yläpuolella).	

Ohjeet lääkkeen antamiseksi

Tarkista ruiskussa oleva, käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla hiukkasia). Injektiopulloon jää usein hiukan saostumia tai hiukkasia **valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen**. Mix2Vial-laitteen suodatin poistaa nämä hiukkaset täysin. Suodatus ei vaikuta annoksen laskentaan. **Ruiskussa olevaa liuosta** ei saa käyttää, jos se on sameaa tai sisältää suodatuksen jälkeen saostumia tai hiukkasia.

1. Kiinnitä infuusioneula VEYVONDI-liuoksen sisältävään ruiskuun. Potilasmukavuuden vuoksi on suositeltavaa käyttää siipineulalla varustettua infuusiolaitteistoa. Aseta neulan kärki ylöspäin ja poista kaikki ilmakuplat naputtamalla ruiskua kevyesti sormellasi. Poista ilma ruiskusta ja neulasta painamalla mäntää hitaasti ja varovasti.
2. Tee kiristyside ja valmistele infuusiokohta puhdistamalla iho perusteellisesti steriilillä desinfiointipyyhkeellä (tai muulla sopivalla, lääkärin tai hemofilian hoitoon erikoistuneen keskuksen suosittelemalla steriilillä liuoksella).
3. Vie neula laskimoon ja avaa kiristyside. Anna VEYVONDI hitaana infuusiona. Infuusionopeus saa olla enintään 4 ml minuutissa. Irrota tyhjä ruisku. Jos annokseen tarvitaan useita ruiskuja, kiinnitä ja annostelee seuraavat VEYVONDI-valmistetta sisältävät ruiskut yksi kerrallaan.

Huomautus:

Älä poista siipineulaa äläkä koske ruiskun liittimenä toimivaan Luer-porttiin, ennen kuin kaikkien ruiskujen sisältö on annettu.

Jos lääkäri on määrännyt rekombinanttia tekijää VIII, anna rekombinantti tekijä VIII 10 minuutin kuluessa siitä, kun koko VEYVONDI-infuusio on annettu.

4. Poista neula laskimosta ja paina infuusiokohtaa steriilillä harsotaitoksella useiden minuuttien ajan.

Jos VEYVONDI-valmistetta on tarpeen antaa suurina tilavuuksina, kahden VEYVONDI-injektiopullon sisältö voidaan yhdistää. Käyttökuntoon saatettujen VEYVONDI-injektiopullojen sisällön voi vetää samaan ruiskuun. Tällöin käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa kuitenkaan laimentaa edelleen. Älä laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. Laita neula, ruisku ja tyhjä(t) VEYVONDI-valmisteen ja liuottimen injektiopullo(t) terävälle jätteelle tarkoitettuun kovaseinäiseen astiaan odottamaan asianmukaista hävittämistä. Älä hävitä näitä tarvikkeita talousjätteen mukana.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Verenvuototapahtumien hoito (tarvittaessa annettava hoito)

Annostus ja antoväli määritetään yksilöllisesti lääkärin harkinnan perusteella, ja seuraavat asiat on otettava huomioon: verenvuototapahtuman vaikeusaste, verenvuodon sijainti, potilaan sairaushistoria ja asianmukaisten kliinisten arvojen ja laboratorioarvojen seuranta (sekä VWF:RCo- että FVIII:C-pitoisuudet).

Hoidon aloitus

VEYVONDI-valmistetta pitää antaa yhdessä rekombinantin tekijä VIII:n kanssa verenvuodon hallitsemiseksi, jos FVIII:C-pitoisuudet ovat alle 40 % tai jos ne eivät ole tiedossa. Potilaan rFVIII-annos lasketaan plasman FVIII:C-perustason ja halutun FVIII:C-huippupitoisuuden välisen eron perusteella, jotta saavutetaan keskimääräiseen saantoon 0,02 (IU/ml)/(IU/kg) perustuva asianmukainen plasman FVIII:C-pitoisuus. rFVIII-valmistetta pitää antaa 10 minuutin sisällä siitä, kun VEYVONDI-annos on kokonaisuudessaan annettu.

Annoksen laskeminen

VEYVONDI-annos [IU] = annos [IU/kg] x paino [kg]

Seuraavat infuusiot

Seuraavat annokset VEYVONDI-valmistetta 40–60 IU/kg annetaan infuusiona 8–24 tunnin välein taulukossa 1 annettujen annostusohjeiden mukaisesti niin kauan kuin se on kliinisesti tarpeellista. Merkittävien verenvuotojen kohdalla VWF:RCo-pitoisuus on pidettävä vähintään 50 %:ssa niin kauan kuin se katsotaan tarpeelliseksi.

Taulukko 1
Annossuositukset lievien ja merkittävien verenvuotojen hoitoon

Verenvuoto	Aloituserä ^a (IU VWF:RCo / kg)	Seuraava annos
Lievä (esim. verenvuoto nenästä tai suusta, runsaat kuukautiset)	40–50 IU/kg	40–50 IU/kg 8–24 tunnin välein (tai kliinisen tarpeen mukaan)
Merkittävä ^b (esim. vaikea tai pitkä nenäverenvuoto, runsaat kuukautiset, ruoansulatuskanavan verenvuoto, keskushermoston vaurio, verinivel tai vamman aiheuttama verenvuoto)	50–80 IU/kg	40–60 IU/kg 8–24 tunnin välein noin 2–3 päivän ajan (tai kliinisen tarpeen mukaan)

^aJos potilaalle annetaan rFVIII-valmistetta, tarkista ohjeet rFVIII-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta kyseisen valmisteen pakkausselosteesta.

^bVerenvuoto voidaan katsoa merkittäväksi, jos potilas tarvitsee välttämättä tai mahdollisesti punasolusiirron tai jos verenvuoto sijaitsee jossakin kriittisen tärkeässä paikassa (esim. kallonsisäinen tai ruoansulatuskanavan verenvuoto).

Verenvuodon ennaltaehkäisy ja hoito elektiivisen leikkauksen yhteydessä

Arvioi FVIII:C-pitoisuudet ennen minkään kirurgisen toimenpiteen tekemistä. Pienin suositeltu tavoitetaso on 0,4 IU/ml pienten leikkausten ja suun alueen leikkausten yhteydessä ja 0,8 IU/ml suurten leikkausten yhteydessä.

Sen varmistamiseksi, että elimistön FVIII-pitoisuus ennen leikkausta on vähintään kohdearvossa (vähintään 0,4 IU/ml pienten ja suun alueen leikkausten yhteydessä sekä 0,8 IU/ml suurten leikkausten

yhteydessä), potilaalle voidaan antaa 40–60 IU/kg VEYVONDI-valmistetta 12–24 tuntia ennen elektiiivistä leikkausta (leikkausta edeltävä annos). Enintään tuntia ennen leikkausta potilaalle tulee antaa VEYVONDI-annos, joka perustuu 3 tuntia ennen leikkausta suoritettuun määritykseen. Annos riippuu potilaan VWF- ja FVIII-pitoisuuksista sekä verenvuodon tyypistä ja vaikeusasteesta.

Jos FVIII-pitoisuudet eivät ole suositusarvoissa, potilaalle pitää antaa annos pelkkää VEYVONDI-valmistetta enintään 1 tunti ennen toimenpidettä. Jos FVIII:C-pitoisuudet eivät ole suositelluissa kohdearvoissa, potilaalle pitää antaa vonikogi alfan lisäksi rFVIII-valmistetta VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksien suurentamiseksi. Tarkista (**taulukosta 2**) suositellut FVIII:C-tavoitearvot.

Taulukko 2
VWF:RCo- ja FVIII:C-tavoitearvot
Suositetut VWF:RCo:n ja FVIII:C:n huipputavoitetasot plasmassa ennen leikkausta runsaan verenvuodon ehkäisemiseksi leikkauksen aikana ja sen jälkeen

Leikkauksen tyyppi	Haluttu plasman VWF:RCo-huippupitoisuus	Haluttu plasman FVIII:C-huippupitoisuus ^a	rVWF-annoksen (annetaan enintään 1 tunti ennen leikkausta) laskeminen (tarvittava IU VWF:RCo)
Lievä	0,5–0,6 IU/ml	0,4–0,5 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{paino (kg)} / \text{IR}^c$
Merkittävä	1 IU/ml	0,80–1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{paino (kg)} / \text{IR}^c$

^a rFVIII-lisäannos voi olla tarpeen plasman suositellun FVIII:C-huippupitoisuuden saavuttamiseksi.

Annostusohjeet pitää antaa IR-arvon perusteella.

^b Δ = Plasman VWF:RCo-huippupitoisuus – plasman VWF:RCo-perustaso

^c IR = potilaasta mitattu inkrementaalinen saanto (incremental recovery). Jos IR-arvoa ei ole käytettävissä, sen oletetaan olevan 0,02 IU/ml per IU/kg.

Leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen

Kun kirurginen toimenpide on aloitettu, plasman VWF:RCo- ja FVIII:C-pitoisuuksia on seurattava, ja leikkauksen aikana ja sen jälkeen annettava korvaushoito on räätälöitävä yksilöllisesti farmakokineettisten tulosten, verenvuodon voimakkuuden ja keston sekä laitoksen omien hoitokäytäntöjen perusteella. Leikkauksen jälkeen annettavassa korvaushoidossa VEYVONDI-valmisteen annosväli on 12 - 48 tuntia. Katso myöhempiä ylläpitoannoksia koskevat hoitosuosituksukset taulukosta 3.

Taulukko 3
Suositetut VWF:RCo:n ja FVIII:C:n vähimmäistavoitetasot ennen leikkausta ja hoidon vähimmäiskestot annettaessa myöhempiä ylläpitoannoksia runsaan verenvuodon ennaltaehkäisyyn leikkauksen aikana ja sen jälkeen

Leikkauksen tyyppi	VWF:RCo Haluttu plasman vähimmäispitoisuus		FVIII:C Haluttu plasman vähimmäispitoisuus		Hoidon vähimmäiskesto	Antoväli
	Enintään 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Yli 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Enintään 72 tuntia leikkauksen jälkeen	Yli 72 tuntia leikkauksen jälkeen		
Lievä	≥0,30 IU/ml	-	>0,40 IU/ml	-	48 tuntia	12–24 tunnin välein / joka toinen päivä
Merkittävä	>0,50 IU/ml	>0,30 IU/ml	>0,50 IU/ml	>0,40 IU/ml	72 tuntia	12–24 tunnin välein / joka toinen päivä

Lääkevalmisteen nimi ja eränumero

Aina kun potilaalle annetaan VEYVONDI-valmistetta, on hyvin suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero, jotta valmiste-erää koskevat tiedot jäävät potilastietoihin.