

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 650 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonštitúcii s 5 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa.

VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 1300 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa.

Špecifická aktivita lieku VEYVONDI je približne 110 IU VWF:RCo/mg proteínu.

Účinnosť VWF (IU) sa meria podľa testu aktivity ristocetínového kofaktora z Európskeho liekopisu (VWF: RCo). Aktivita ristocetínového kofaktora rekombinantného ľudského von Willebrandovho faktora sa zisťuje porovnaním s medzinárodným štandardom pre koncentrát von Willebrandovho faktora (WHO).

Vonikog alfa je purifikovaný rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor (rVWF). Je vyrobený technológiou rekombinantnej DNA (rDNA) v ovariálnej bunkovej línii čínskeho škrečka (CHO) bez pridania akýchkoľvek exogénnych ľudských alebo živočíšnych proteínov počas kultivácie buniek, purifikácie alebo záverečnej formulácie.

Liek obsahuje len stopové množstvá ľudského rekombinantného koagulačného faktora VIII ($\leq 0,01$ IU FVIII/IU VWF: RCo) sa určuje pomocou chromogenického testu na faktor VIII (FVIII) Európskeho liekopisu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s obsahom 650 IU v prášku obsahuje 5,2 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka s obsahom 1 300 IU v prášku obsahuje 10,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok

Rozpúšťadlo je číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VEYVONDI je indikovaný u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je samotná liečba desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo nie je indikovaná pre:

- liečbu krvácania a krvácania pri operácii,
- prevenciu krvácania pri operácii.

VEYVONDI by nemal byť používaný na liečbu hemofílie A.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba von Willebrandovej choroby (VWD) musí byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemostatických porúch.

Dávkovanie

Dávkovanie a frekvenciu podania je potrebné individualizovať na základe klinického posúdenia, berúc do úvahy hmotnosť pacienta, typ a závažnosť epizód krvácania/chirurgického zásahu a na základe sledovania vhodných klinických a laboratórnych opatrení. U pacientov s podváhou alebo nadváhou môže dávka založená na telesnej hmotnosti vyžadovať úpravu.

Všeobecne platí, že 1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonikogu alfa) zvýši plazmatické VWF:RCo o 0,02 IU/ml (2%)

Hemostáza sa nedá zabezpečiť dovedy, kým koagulačná aktivita faktora VIII (FVIII:C) nie je najmenej 0,4 IU/ml ($\geq 40\%$ normálnej aktivity). V závislosti od úrovne východiskovej hladiny FVIII:C pacienta vedie jedna infúzia rVWF u väčšiny pacientov k zvýšeniu endogénnej aktivity FVIII:C do 6 hodín nad 40% s následným udržaním tejto hladiny po dobu až do 72 hodín po infúzii. Dávka a trvanie liečby závisia od klinického stavu pacienta, druhu a závažnosti krvácania a hladiny VWF:RCo a FVIII:C. V prípade, že je východisková plazmatická hladina FVIII:C pacienta na úrovni $<40\%$ alebo nie je známa a vo všetkých situáciách, v ktorých by sa mala dosiahnuť rýchla korekcia hemostázy, ako je liečba akútnej hemorágie, ťažkej traumy alebo pohotovostnej chirurgie, je potrebné s prvou infúziou lieku VEYVONDI podať liek obsahujúci rekombinantný faktor VIII na dosiahnutie hemostatickej plazmatickej hladiny FVIII:C.

Ak však nie je potrebný okamžitý nárast FVIII:C alebo ak je východisková hladina FVIII:C dostatočná na zabezpečenie hemostázy, lekár sa môže rozhodnúť pri prvej infúzii lieku VEYVONDI vynechať súbežné podanie rFVIII.

V prípade závažných udalostí krvácania alebo závažných operácií vyžadujúcich opakované časté infúzie sa odporúča monitorovanie hladín FVIII:C, aby sa rozhodlo, či je potrebné podávanie rFVIII pri následných infúziách, aby sa predišlo nadmernému vzostupu hladiny FVIII:C.

Liečba epizód krvácania (liečba podľa potreby)

Začiatok liečby

Prvá dávka lieku VEYVONDI by mala byť 40 až 80 IU/kg telesnej hmotnosti. Je potrebné dosiahnuť substitučné hladiny $> 0,6$ IU/ml (60%) and FVIII:C $> 0,4$ IU/ml (40%). Pokyny pre dávkovanie na liečbu menších a závažných hemorágií nájdete v tabuľke 1.

VEYVONDI sa má podávať na kontrolu krvácania s rekombinantným faktorom VIII, ak sú hladiny FVIII:C $<40\%$ alebo nie sú známe. Dávka rFVIII sa má vypočítať na základe rozdielu medzi východiskovou hladinou FVIII:C pacienta a požadovanou maximálnou hladinou FVIII:C, aby sa dosiahla primeraná hladina FVIII:C v plazme na základe približnej strednej obnovy 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Podávať sa má celá dávka lieku VEYVONDI a potom do 10 minút rFVIII.

Výpočet dávky:

Dávka lieku VEYVONDI [IU] = dávka [IU/kg] x váha [kg]

Nasledujúce infúzie:

Nasledujúca dávka 40 IU až 60 IU/kg lieku VEYVONDI by mala byť infúzne podaná každých 8 až 24 hodín podľa dávkovacích rozmedzí uvedených v tabuľke 1 alebo tak dlho, ako je to klinicky potrebné. Pri závažných epizódach krvácania udržiavajte minimálnu hladinu VWF:RCo na viac ako 50 % tak dlho, pokiaľ to bude potrebné.

Na základe skúseností z klinických štúdií zostanú endogénne hladiny FVIII po substitúcii VWF normálne alebo takmer normálne, pokiaľ sa pokračuje v podávaní lieku VEYVONDI.

Tabuľka 1
Odporúčania pre dávkovanie na liečbu menej závažných a závažných hemorágií

Hemorágia	Úvodná dávka ^a (IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti)	Nasledujúca dávka
Menej závažná (napr. krvácanie z nosa, perorálne krvácanie, menorágia)	40 až 50 IU/kg	40 až 50 IU/kg každých 8 až 24 hodín (alebo pokiaľ sa to bude považovať za klinicky potrebné)
Závažná^b (napr. ťažké alebo neustupujúce krvácanie z nosa, menorágia, gastrointestinálne krvácanie, trauma centrálného nervového systému, hemartróza alebo traumatická hemorágia)	50 až 80 IU/kg	40 až 60 IU/kg každých 8 až 24 hodín po dobu približne 2-3 dní (alebo pokiaľ sa to bude považovať za klinicky potrebné)

^aPri podávaní rFVIII si pozrite písomnú informáciu pre rFVIII, kde nájdete pokyny na rekonštitúciu a podávanie.

^bKrvácanie sa môže považovať za závažné, ak je transfúzia červených krviniek buď potrebná alebo potenciálne indikovaná, alebo ak krvácanie nastane na kritickom anatomickom mieste (napr. intrakraniálna alebo gastrointestinálna hemorágia).

Predchádzanie krvácania/hemorágie a liečba v prípade plánovanej operácie:

Pred chirurgickým zákrokom:

Pacientom s neprimeranými hladinami FVIII by sa 12-24 hodín pred začiatkom plánovanej operácie mala podať dávka 40-60 IU/kg VEYVONDI (predoperačná dávka), aby sa zabezpečili predoperačné endogénne hladiny VWF:RCo na úrovni najmenej 0,4 IU/ml pre malý chirurgický zákrok a najmenej 0,8 IU/ml pre veľký chirurgický zákrok.

Počas 3 hodín pred začiatkom akéhokoľvek chirurgického zákroku by sa mali vyhodnotiť hladiny FVIII:C, aby sa v prípade plánovanej operácie zabránilo nadmernému krvácaniu. V prípade, že sú hladiny FVIII:C na odporúčaných cieľových hodnotách:

- najmenej 0,4 IU/ml pre malé a perorálne chirurgické zákroky,
- najmenej 0,8 IU/ml pre veľké chirurgické zákroky,

počas 1 hodiny pred operáciou by mali pacienti dostať dávku samotného lieku VEYVONDI.

Ak nie sú hladiny FVIII:C na odporúčaných cieľových hodnotách, je nutné okrem vonikogu alfa podať aj dávku lieku obsahujúceho rFVIII na zvýšenie hladiny VWF:RCo a FVIII:C počas 1 hodiny pred operáciou. Odporúčané cieľové hladiny FVIII:C nájdete v **tabuľke 2**. Dávka závisí od hladiny VWF a FVIII pacienta, ako aj od typu a závažnosti očakávaného krvácania.

Tabuľka 2

Odporúčané cieľové maximálne plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C, ktoré je potrebné dosiahnuť pred chirurgickým zákrokom za účelom prevencie nadmerného krvácania počas a po chirurgickom zákroku

Typ zákroku	Cieľová maximálna plazmatická hladina VWF:RCo	Cieľová maximálna plazmatická hladina FVIII:C ^a	Výpočet dávky rVWF (má sa podať do 1 hodiny pred operáciou) (potrebné IU VWF:RCo)
Menej závažný	0,50 - 0,60 IU/ml	0,40 - 0,50 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$
Závažný	1 IU/ml	0,80 - 1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$

^a Na dosiahnutie odporúčaných cieľových maximálnych plazmatických hladín FVIII:C môže byť potrebné zvýšené množstvo rFVIII. Dávkovanie musí byť založené na IR.

^b Δ = Cieľová maximálna plazmatická hladina VWF:RCo – východisková plazmatická hladina VWF:RCo

^c IR = Prírastková obnova meraná u daného subjektu. Ak IR nie je k dispozícii, použite IR 0,02 IU/ml na IU/kg.

Počas a po chirurgickom zákroku:

Po začatí chirurgického zákroku by sa mali monitorovať plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C a intraoperačný a pooperačný substitučný režim by sa mal individuálne upraviť podľa farmakokinetických výsledkov, intenzity a trvania hemostázy a štandardnej starostlivosti inštitúcie. Vo všeobecnosti, pre pooperačný substitučný režim by mal byť rozsah frekvencie dávkovania lieku VEYVONDI od dvakrát denne až po každých 48 hodín. Odporúčané liečebné postupy pre následné udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka 3

Odporúčané cieľové minimálne plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C a minimálna dĺžka liečby pre následné udržiavacie dávky na prevenciu nadmerného krvácania po chirurgickom zákroku

Typ zákroku	VWF:RCo Cieľová minimálna plazmatická hladina		FVIII:C Cieľová minimálna plazmatická hladina		Minimálna dĺžka liečby	Frekvencia dávkovania
	Do 72 hodín po operácii	Po 72 hodinách po operácii	Do 72 hodín po operácii	Po 72 hodinách po operácii		
Menej závažný	$\geq 0,30$ IU/ml	-	$> 0,40$ IU/ml	-	48 hodín	Každých 12-24 hodín /každý druhý deň
Závažný	$> 0,50$ IU/ml	$> 0,30$ IU/ml	$> 0,50$ IU/ml	$> 0,40$ IU/ml	72 hodín	Každých 12-24 hodín /každý druhý deň

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku VEYVONDI u detí a dospelých vo veku od 0 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

VEYVONDI je na intravenózne použitie. Rekonštituovaný liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať.

Rýchlosť podávania musí byť dostatočne nízka, aby sa zaistilo pohodlie pacienta, maximálne 4 ml/min. Pacienta je potrebné pozorovať pre prípad akýchkoľvek okamžitých reakcií. Ak nastane akákoľvek reakcia, ktorá môže súvisieť s podávaním lieku, ako napríklad tachykardia, rýchlosť infúzie sa musí znížiť alebo zastaviť podľa klinického stavu pacienta.

Ak je nutné súbežné podávanie rVWF a rFVIII, môžu byť predbežne zmiešané v jednej injekčnej striekačke, aby sa dosiahla vhodná dávka. Obsah každej injekčnej liekovky rVWF a rFVIII sa môže vziať do jedinej injekčnej striekačky použitím samostatného nepoužitého zariadenia na rekonštitúciu (inkompatibilita sú uvedené v časti 6.2).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alergická reakcia na myšie a škrečie proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s aktívnym krvácaním sa odporúča súbežné podanie lieku obsahujúceho FVIII s liekom VEYVONDI ako liečba prvej línie a v závislosti od hladín aktivity FVIII (pozri časť 4.2).

Sledovateľnosť

Aby bolo možné zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov, názov a číslo šarže podaného lieku sa majú jasne zaznamenať.

Reakcie z precitlivenosti

Vyskytli sa reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie). Pacienti a/alebo ich opatrovatelia by mali byť informovaní o skorých prejavoch reakcií z precitlivenosti, ktoré môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na tachykardiu, tlak v hrudníku, dýchavičnosť a/alebo akútnu respiračnú tieseň, hypotenziu, generalizovanú žihľavku, pruritus, rinokonjunktivitídu, angioedém, letargiu, nauzeu, vracanie, parestéziu, nepokoj a môžu prejsť do anafylaktického šoku. V prípade šoku sa má použiť bežná medicínska liečba šoku.

Pacientov je nutné starostlivo sledovať a starostlivo kontrolovať pre prípad akýchkoľvek príznakov počas infúzie. Ak sa objavia prejavy a príznaky závažných alergických reakcií, okamžite prerušte podávanie lieku VEYVONDI a poskytnite primeranú podpornú starostlivosť.

Pri potenciálnej anafylaktickej reakcii by mala byť k dispozícii adekvátna lekárska starostlivosť a opatrenia, a to najmä u pacientov s anamnézou alergických reakcií.

VEYVONDI obsahuje stopové množstvá myšieho imunoglobulínu G (MuIgG) a škrečích proteínov (množstvo menšie alebo rovnajúce sa 2 ng/IU VEYVONDI). U pacientov liečených týmto liekom sa môžu vyvinúť reakcie z precitlivenosti na tieto proteíny cicavcov iného ako ľudského pôvodu. VEYVONDI obsahuje stopové množstvá rekombinantného koagulačného faktora VIII.

Trombóza a embolizmus

U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre trombózu zistenými klinickým alebo laboratórnym vyhodnotením vrátane nízkych hladín ADAMTS13 existuje riziko výskytu trombotických udalostí. Je preto nutné monitorovať rizikových pacientov, kvôli výskytu včasných prejavov trombózy, a na základe súčasných odporúčaní a štandardov starostlivosti sa musia dodržiavať profylaktické opatrenia proti tromboembolizmu.

U pacientov, ktorí vyžadujú časté dávky lieku VEYVONDI v kombinácii s rekombinantným faktorom VIII, sa majú sledovať plazmatické hladiny aktivity FVIII:C, aby sa zabránilo pretrvávajúcim nadmerným plazmatickým hladinám FVIII:C, čo môže zvýšiť riziko trombotických udalostí. Ktorýkoľvek liek obsahujúci FVIII podávaný v kombinácii s liekom VEYVONDI by mal byť liek obsahujúci len samotný FVIII. Kombinácia s liekom obsahujúcim FVIII aj VWF predstavuje ďalšie riziko trombotických udalostí.

Neutralizácia protilátok (inhibítorov)

U pacientov s von Willebrandovou chorobou, obzvlášť typu 3, sa môžu vytvárať neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa nedosiahne očakávaná plazmatická hladina (VWF:RCo) alebo ak krvácanie nie je vhodnou dávkou kontrolované, musí sa vykonať testovanie na prítomnosť inhibítora von Willebrandovho faktora. U pacientov s vysokými hladinami

protilátok proti VWF nemusí byť liečba faktorom VWF účinná a je potrebné zvážiť iné liečebné možnosti.

Liečba pacientov s VWD, ktorí majú protilátky s vysokým stupňom väzby (z dôvodu predchádzajúcej liečby použitím pdVWF), môže vyžadovať vyššiu dávku na prekonanie väzbového účinku protilátok a takíto pacienti by mohli byť liečení podaním klinicky vhodných vyšších dávok vonikogu alfa na základe farmakokinetických údajov pre každého jednotlivého pacienta.

Informácie o pomocnej látke, ktoré je potrebné zvážiť

Tento liek obsahuje 5,2 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 650 IU alebo 10,4 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 1300 IU. Toto je rovné 2,2 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka dospelého jedinca na základe odporúčania organizácie WHO za predpokladu, že telesná hmotnosť je 70 kg a dávka je 80 IU/kg telesnej hmotnosti. Je potrebné to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne interakcie medzi liekmi obsahujúcimi ľudský von Willebrandov faktorom a inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

S liekom VEYVONDI sa neuskutočnili žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách.

Gravidita

Skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity alebo laktácie nie sú k dispozícii. VEYVONDI sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak je to jasne indikované, berúc do úvahy, že u týchto pacientok je pri podávaní zvýšené riziko hemoragických udalostí.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek VEYVONDI vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa má VEYVONDI podávať laktujúcim ženám s nedostatkom von Willebrandovho faktora len vtedy, ak je to jasne indikované. Zdravotnícki pracovníci majú zvážiť potenciálne riziká a len v prípade potreby predpísať VEYVONDI.

Fertilita

Účinky lieku VEYVONDI na fertilitu neboli stanovené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VEYVONDI nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas liečby liekom VEYVONDI sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie: Precitlivenosť alebo alergické reakcie, tromboembolické udalosti, vytvorenie inhibítorov voči VWF.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené v rámci klinických skúšaní, postregistračných štúdií bezpečnosti lieku alebo hlásenia po uvedení lieku na trh.

Kategórie frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4			
Zhrnutie nežiaducich reakcií hlásených v rámci klinických skúšaní, postregistračných štúdií bezpečnosti lieku alebo hlásení po uvedení lieku VEYVONDI na trh pri von Willebrandovej chorobe			
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA (SOC)	Nežiaduce reakcie podľa preferovaného termínu (PT)	Kategória frekvencie podľa subjektu	Počet a frekvencia podľa subjektu^a (N=80) n (%)
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté	3 (3,75)
	Vertigo	Časté	2 (2,50)
	Poruchy chuti	Časté	1 (1,25)
	Triaška	Časté	1 (1,25)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté	1 (1,25)
Poruchy ciev	Hlboká trombóza žíl	Časté	1 (1,25)
	Hypertenzia	Časté	1 (1,25)
	Návaly horúčavy	Časté	1 (1,25)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie	Časté	3 (3,75)
	Nevoľnosť	Časté	3 (3,75)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Generalizovaný pruritus	Časté	2 (2,50)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Nepríjemný pocit na hrudi	Časté	1 (1,25)
	Parestézia v mieste infúzie	Časté	1 (1,25)
	Reakcia súvisiaca s podaním infúzie (vrátane tachykardie, návalov horúčavy, vyrážky, dýchavičnosti, rozmazaného videnia)	Neznáme	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Inverzia vlny T na elektrokardiograme	Časté	1 (1,25)
	Zvýšená srdcová frekvencia	Časté	1 (1,25)
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Neznáme	

^a **Frekvencia podľa subjektu:** Celkový počet subjektov s nežiaducimi udalosťami (súvisiacimi a nesúvisiacimi) vydelený celkovým počtom subjektov (N) a vynásobený x 100. Neznáme: nemožno odhadnúť z dostupných údajov (získané zo sledovania po uvedení lieku na trh).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách bol zaznamenaný jeden prípad klinicky asymptomatickej hlbokkej žilovej trombózy (DVT) u subjektu v chirurgickej štúdiu, ktorý mal úplnú náhradu bedrového kĺbu. Okrem toho bol po uvedení lieku na trh spontánne nahlásený jeden prípad hlbokkej žilovej trombózy u staršieho pacienta.

Precitlivosť

Existuje možnosť vzniku precitlivosti alebo alergických reakcií (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnicu, návaly horúčavy, rinokonjunktivitídu, generalizovanú žihľavku, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudníku, mravčenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch viesť k anafylaxii (vrátane šoku).

U pacientov s von Willebrandovou chorobou, obzvlášť typu 3 sa môžu veľmi zriedkavo vytvárať neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa vyskytnú takéto inhibítory, stav sa môže prejavovať nedostatočnou klinickou odpoveďou. Takéto protilátky sa môžu vyskytnúť v tesnej súvislosti s precitlivosťou alebo anafylaktickými reakciami. Preto je potrebné pacientov s precitlivosťou alebo anafylaktickými reakciami testovať a zistiť prítomnosť inhibítora.

Vo všetkých takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované centrum na liečbu hemofilie.

Trombogenicita

U pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi, vrátane nízkych hladín ADAMTS13, existuje riziko výskytu trombotických udalostí. Je preto nutné monitorovať rizikových pacientov, kvôli výskytu včasných prejavov trombózy, a na základe súčasných odporúčaní a štandardov starostlivosti sa musia dodržiavať profylaktické opatrenia proti tromboembolizmu.

Imunogenicita

Imunogenicita lieku VEYVONDI bola hodnotená v klinických štúdiách sledovaním vývoja neutralizujúcich protilátok proti VWF a FVIII, ako aj väzbových protilátok proti VWF, Furinu, proteínu ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) a myšiemu IgG. Nebol pozorovaný žiadny vývoj neutralizujúcich protilátok proti ľudskému VWF alebo neutralizujúcich protilátok proti ľudskému rFVIII, ku ktorému by došlo počas liečby. U jedného z 80 jedincov, ktorí počas klinických štúdií dostávali perioperatívne liek VEYVONDI, u ktorého neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti alebo nedostatočná hemostatická účinnosť, sa po chirurgickom zákroku vyvinuli liečbou spôsobené väzobné protilátky proti VWF. Väzbové protilátky proti nečistotám, ako je rFurin, CHO-proteín alebo myšie IgG neboli po liečbe liekom VEYVONDI pozorované.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne príznaky predávkovania von Willebrandovým faktorom. V prípade závažného predávkovania sa môžu vyskytnúť tromboembolické udalosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: koagulačné faktory, von Willebrandov faktor. ATC kód: B02BD10

Mechanizmus akcie

VEYVONDI je rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor (rVWF). VEYVONDI sa správa rovnako ako endogénny ľudský von Willebrandov faktor.

Podávanie lieku VEYVONDI umožňuje korekciu hemostatických abnormalít u pacientov, ktorí trpia nedostatkom von Willebrandovho faktora (von Willebrandovou chorobou) na dvoch úrovniach:

- VEYVONDI obnovuje adhéziu krvných doštičiek k vaskulárnemu subendotelu na mieste vaskulárneho poškodenia (pretože sa viaže na vaskulárny subendotelový matrix (napr. kolagén) a na membrány krvných doštičiek), čo poskytuje primárnu hemostázu, čo sa odráža v skrátenom čase krvácania. Tento účinok nastáva ihneď a je známe, že v značnej miere závisí od úrovne polymerizácie proteínu.
- VEYVONDI vyvoláva oneskorenú korekciu súvisiaceho nedostatku faktora VIII. Pri intravenóznom podávaní sa VEYVONDI viaže na endogénny faktor VIII (ktorý normálne produkuje pacient) a stabilizáciou tohto faktora zabráni jeho rýchlej degradácii. Z tohto dôvodu je sekundárnym účinkom podávania prvej infúzie lieku VEYVONDI obnovenie hladiny FVIII:C na normálnu hladinu. Po podaní sa v priebehu 6 hodín hladina FVIII:C zvýši nad 40 % a u väčšiny pacientov dosiahne maximum v priebehu 24 hodín, v závislosti od východiskovej hladiny FVIII:C.

VEYVONDI je rVWF, ktorý okrem všetkých multimérov v plazme obsahuje aj extrémne veľké multiméry, pretože počas výrobného procesu nie je vystavený proteolýze prostredníctvom ADAMTS13.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická bezpečnosť, účinnosť a údaje o farmakokineticke sa hodnotili v 3 dokončených štúdiách (070701, 071001 a 071101), ktoré zahrňali pacientov s VWD. Do klinického vývoja lieku VEYVONDI bolo zapojených celkovo 92 jedinečných subjektov (80 jedinečných subjektov s VWD v štúdiách 070701, 071001 a 071101 a 12 subjektov s hemofíliou A v štúdiu 071104).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom VEYVONDI vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe von Willebrandovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) lieku VEYVONDI bola stanovená v troch klinických štúdiách stanovením plazmatickej hladiny VWF:RCo, antigénu von Willebrandovho faktora (VWF:Ag) a väzobnej aktivity von Willebrandovho faktora ku kolagénu (VWF:CB). Vo všetkých troch štúdiách boli subjekty hodnotené v stave bez krvácania. Trvalý nárast FVIII:C sa pozoroval do šiestich hodín po jednorazovej infúzii lieku VEYVONDI.

Tabuľka 5 zhrňa farmakokinetiku (PK) lieku VEYVONDI po infúziách 50 IU/kg VWF:RCo (PK₅₀) alebo 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀). Priemerná doba trvania infúzie bola 16,5 minút (SD± 3,51 minút) pri 50 IU/kg (PK₅₀) a 11,8 minút (± 2,86 minút) pri 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀).

Tabuľka 5				
Farmakokinetické hodnotenie VWF:RCo^f				
Parameter	Fáza 1 PK₅₀ VEYVONDI s oktokogomalfa^g (štúdia 070701)	Fáza3 PK₅₀ VEYVONDI (štúdia 071001)	Fáza3 PK₈₀ VEYVONDI (Štúdia 071001)	Operácia PK₅₀ VEYVONDI (štúdia 071101)
	Priemerná hodnota (95 % CI) SD	Priemerná hodnota (95 % CI) SD	Priemerná hodnota (95 % CI) SD	Priemerná hodnota (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
Cl^b	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
IR pri C_{max}^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45
AUC_{0-inf}^d	1541,4 (1295,7; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0; 2409,7) 856,45
AUC_{0-inf}/Dávka^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[hodiny], ^b[dl/kg/hodiny], ^c[(IU/dl)/(U VWF:RCo/kg)] ^d[(h*IU/dl)]e[(h*IU/dl)/(U VWF:RCo/kg)] /

^f[Boli použité testy na VWF:RCo s rôznou citlivosťou a pracovnými rozsahmi: Fáza 1: automatizovaný test 0,08 až 1,50 IU/ml a citlivý manuálny test 0,01 až 0,08 IU/ml; Fáza 3: automatizovaný test 0,08 – 1,50 IU/ml]

^g Táto štúdia bola vykonaná s použitím ADVATE, rekombinantného faktora VIII

Prieskumná analýza kombinovaných údajov zo štúdií 070701 a 071001 ukázala štatisticky významnú (na úrovni 5%) dlhšiu priemernú retenčnú dobu, štatisticky významný (na úrovni 5%) dlhší terminálny polčas a štatisticky významný (na úrovni 5%) väčší AUC_{0-inf} vo vzťahu k VWF: RCo po podaní lieku VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) a podaní kombinácie lieku VEYVONDI a oktokogu alfa (50 IU/kg VWF: RCo a 38,5 IU/kg rFVIII) v porovnaní s podaním pdVWF a pdFVIII (50 IU/kg pdVWF:RCo a 38,5 IU/kg pdFVIII).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity, zhoršenia fertility a vývoja plodu neboli uskutočnené. V perfúznom modeli ľudskej placenty *ex vivo* sa preukázalo, že VEYVONDI nepreniká ľudskou placentovou bariérou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Citronan sodný
Glycín
Dihydráttrehalózy
Manitol
Polysorbát 80

Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Boli vykonané klinické štúdie a štúdie kompatibility podávania vonikogu alfa (ľudský Willebrandov faktor) s oktokogom alfa (ľudským koagulačným faktorom) v tej istej injekčnej striekačke. Vhodnú dávku možno dosiahnuť predbežným zmiešaním rVWF a rFVIII v jednej injekčnej striekačke (pozri časť 4.2 pre spôsob podávania). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak nie je použitý okamžite, za dĺžku a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a obvykle by nemala presahovať 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii:

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh a obsah balenia

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každé balenie obsahuje:

- prášok v injekčnej liekovke (zo skla typu I) uzavretej butylovou gumenou zátkou,
- 5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (zo skla typu I) uzavretej chlórbutylovou gumenou zátkou,
- jedno zariadenie na rekonštitúciu (Mix2Vial).

VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každé balenie obsahuje:

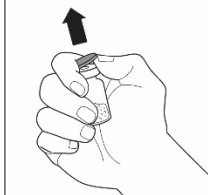

- prášok v injekčnej liekovke (zo skla typu I) uzavretej butylovou gumenou zátkou,
- 10 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (zo skla typu I) uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou,
- jedno zariadenie na rekonštitúciu (Mix2Vial).

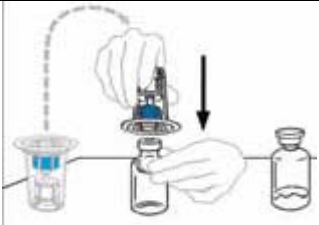
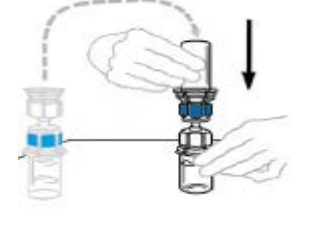


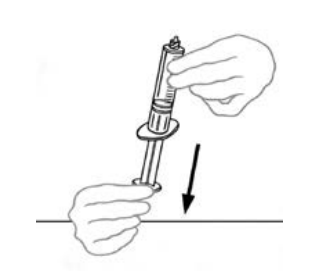

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

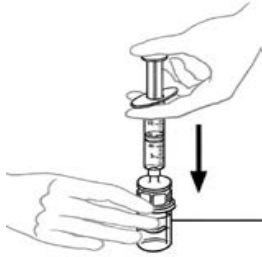
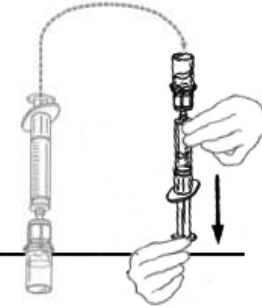

Všeobecné pokyny

- Skontrolujte dátum expirácie a uistite sa, že teplota prášku VEYVONDI a vody na injekcie (rozpúšťadlo) pred prípravou je vo výške izbovej teploty. Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítkoch a škatuli.
- Počas postupu rekonštitúcie používajte aseptickú techniku (čistú a s nízkym počtom mikróbov) a rovnú pracovnú plochu. Umyte si ruky a použite čisté gumené rukavice (použitie rukavíc je voliteľné).
- Rekonštituovaný liek (po zmiešaní prášku s dodanou vodou) použite čo najskôr a do troch hodín. Rekonštituovaný liek môžete uchovávať po dobu do 3 hodín pri izbovej teplote, ktorá nesmie presiahnuť 25 °C.
- Uistite sa, že teplota injekčnej liekovky s práškom VEYVONDI a sterilizovanej vody na injekcie (rozpúšťadlo) pred prípravou je vo výške izbovej teploty.
- Na podanie tohto lieku používajte plastové injekčné striekačky, pretože bielkoviny v lieku majú tendenciu prilepiť sa na povrch sklenených injekčných striekačiek.
- Vonikog alfa sa nesmie miešať s inými liekmi okrem rFVIII.

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

	Kroky	Zobrazený príklad
1	Odstráňte z injekčných liekoviek s práškom VEYVONDI a rozpúšťadlom uzávery, čím odhalíte stred gumových zátk.	
2	Dezinfikujte každú zátku samostatným sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom navrhnutým lekárom alebo centrom na liečbu hemofílie) tak, že zátku budete po dobu niekoľko sekúnd utierať tampónom. Zátku nechajte vyschnúť. Položte injekčné liekovky na rovný povrch.	
3	Otvorte balenie zariadenia Mix2Vial. Úplne odlúpnite viečko bez toho, aby ste sa dotkli vnútra balenia. Nevyberajte pomôcku Mix2Vial z balenia.	NA

4	<p>Otočte balenie so zariadením Mix2Vial hore dnom a umiestnite ho nad hornú časť injekčnej liekovky s rozpúšťadlom. Pevne zasuňte modrý plastový hrot zariadenia do centra zátky injekčnej liekovky s rozpúšťadlom zatlačením rovno nadol. Uchopte balenie za jeho okraj a zdvihnite ho zo zariadenia Mix2Vial. Pozor, nedotýkajte sa priesvitného plastového hrotu. Na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom je teraz pripojené zariadenie Mix2Vial a je pripravená na pripojenie k injekčnej liekovke VEYVONDI.</p>	
5	<p>Ak chcete pripojiť injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na injekčnú liekovku VEYVONDI, otočte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a umiestnite ju na injekčnú liekovku obsahujúcu prášok VEYVONDI. Úplne zasuňte priesvitný plastový hrot do zátky injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI pevným zatlačením rovno nadol. Toto by sa malo vykonať hneď, aby kvapalina neobsahovala baktérie. Vákuum vtiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI. Overte, že prenos celého objemu rozpúšťadla je dokončený. Nepoužívajte, ak stratíte vákuum a rozpúšťadlo neprechádza do injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI.</p>	
6	<p>Jemne a nepretržite otáčaním miešajte obsah pripojených injekčných liekoviek alebo nechajte rekonštituovaný liek stáť po dobu 5 minút, potom ho jemne otáčaním pomiešajte, aby sa prášok úplne rozpustil. Nepretrepávajte. Pretrepanie nepriaznivo ovplyvní liek. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.</p>	
7	<p>Odpojte obidve strany Mix2Vial od seba tak, že jednou rukou podržíte priehľadnú plastovú stranu zariadenia Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke VEYVONDI a druhou rukou podržíte modrú plastovú stranu zariadenia Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke s rozpúšťadlom. Otočte modrou plastovou stranou proti smeru pohybu hodinových ručičiek a opatrne od seba injekčné liekovky odtiahnite. Nedotýkajte sa konca plastového konektora pripojeného k injekčnej liekovke VEYVONDI obsahujúcej rozpustený liek. Položte injekčnú liekovku VEYVONDI na rovný pracovný povrch. Zlikvidujte prázdnu injekčnú liekovku rozpúšťadla.</p>	
8	<p>Vytiahnutím piestu nasajete vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky na jedno použitie. Množstvo vzduchu by sa malo rovnať množstvu rekonštituovaného lieku VEYVONDI, ktorý odoberiete z injekčnej liekovky.</p>	
9	<p>Injekčnú liekovku s liekom VEYVONDI (obsahujúcou rekonštituovaný liek) nechajte na plochom pracovnom povrchu, a pripojte injekčnú striekačku k priehľadnému plastovému konektoru a otočte injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek.</p>	

10	Držte injekčnú liekovku jednou rukou a druhou rukou vytlačte všetok vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.	
11	Otočte pripojenú injekčnú striekačku a injekčnú liekovku VEYVONDI tak, aby bola injekčná liekovka na hornej strane. Uistite sa, že stále stláčate piest injekčnej striekačky. Pomalým vytiahnutím piestu nasajte VEYVONDI do injekčnej striekačky.	
12	Roztok sa nemá presúvať tam a naspäť medzi injekčnou striekačkou a injekčnou liekovkou. Ak to urobíte, môžete poškodiť liek. Keď je čas na infúziu, odpojte injekčnú striekačku otočením proti smeru hodinových ručičiek. Injekčnú striekačku vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú častice. Roztok musí byť číry a bezfarebný. Ak je vidno vločky alebo častice, roztok nepoužívajte a upovedomte svojho lekára.	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Ak je pre vašu dávku nutná viac ako jedna injekčná liekovka VEYVONDI: • Nechajte injekčnú striekačku pripojenú k injekčnej liekovke, kým nebudete mať pripravenú ďalšiu injekčnú liekovku. • Pomocou rekonštitúcie podľa vyššie uvedených krokov (2 až 8) pripravte ďalšiu injekčnú liekovku s liekom VEYVONDI pomocou nového zariadenia Mix2Vial pre každú injekčnú liekovku. 	
14	Do jednej injekčnej striekačky sa dá vziať obsah dvoch injekčných liekoviek. POZNÁMKA: Pri vtlačaní vzduchu do druhej injekčnej liekovky VEYVONDI, ktorej obsah sa má preniesť do injekčnej striekačky, nasmerujte injekčnú liekovku s pripojenou injekčnou striekačkou tak, aby bola injekčná liekovka navrchu.	

Pokyny na podávanie

Pred podaním pripravený roztok v injekčnej striekačke skontrolujte, či sa v ňom nenachádzajú častice alebo nezmenil farbu (roztok musí byť číry, bezfarebný a bez častíc). Nie je nezvyčajné, že **po rekonštitúcii ostane v injekčnej liekovke liek** zopár vločiek alebo častíc. Filter v zariadení Mix2Vial tieto častice úplne odstraňuje. Filtrácia nemá vplyv na výpočet dávkovania. **Roztok v injekčnej striekačke** sa nesmie používať v prípade, že je po filtrácii zakalený alebo obsahuje vločky alebo častice.

1. Pripojte infúznou ihlu k injekčnej striekačke obsahujúcej roztok VEYVONDI. Pre pohodlie je preferovaná infúzna sada s krídelkami. Otočte ihlu smerom nahor a odstráňte všetky vzduchové

- bublíny jemným poklepaním prstom na injekčnú striekačku. Pomaly a opatrne vytlačte vzduch z injekčnej striekačky a ihly.
2. Nasadíte škrtdlo a starostlivo pripravte miesto na infúziu potieraním kože sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom navrhnutým lekárom alebo centrom na liečbu hemofílie).
 3. Vsuňte ihlu do žily a odstráňte škrtdlo. Pomaly podávajte infúziu s liekom VEYVONDI. Nepodávajte infúziu rýchlejšie než 4 ml za minútu. Odpojte prázdnu injekčnú striekačku. Ak vaša dávka vyžaduje viacero injekčných striekačiek, postupne po sebe po jednom pripájajte a podávajte ďalšie injekčné striekačky VEYVONDI.
Poznámka:
Neodstraňujte krídelkovú ihlu dovtedy, kým nebude infúziou podaný obsah všetkých injekčných striekačiek a nedotýkajte sa portu Luer, ktorý pripája injekčnú striekačku. Ak bol predpísaný rekombinantný faktor VIII, podajte ho do 10 minút po ukončení infúzie lieku VEYVONDI.
 4. Vytiahnite ihlu zo žily a sterilnú gázu pritlačte na miesto infúzie po dobu niekoľkých minút.

V prípade potreby veľkého objemu lieku VEYVONDI je možné spojiť dve injekčné liekovky VEYVONDI dohromady. Do jednej injekčnej striekačky sa dá vtiahnuť obsah oboch rekonštituovaných liekov VEYVONDI. V týchto prípadoch by sa však pôvodne rekonštituovaný roztok VEYVONDI nemal ďalej riediť.

Roztok sa má pomaly podávať intravenózne (pozri časť 4.2), maximálne 4 ml/min. Ihlu opätovne nezatvárajte. Pre správnu likvidáciu umiestnite ihlu, injekčnú striekačku a prázdne injekčné liekovky s liekom VEYVONDI a rozpúšťadlom do pevného kontajnera na ostré predmety. Tieto predmety nevyhadzujte spolu s bežnými odpadkami v domácnosti.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZAUVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVI BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
RAKÚSKO

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Viedeň
RAKÚSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing authorisation holder, MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (650 IU)

1. NÁZOV LIEKU

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
vonikog alfa (rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 650 IU vonikogu alfa, približne 130 IU/ml po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekcie
Špecifická aktivita: približne 110 IU VWF:RCo/mg proteínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný, glycín, dihydráttrehalózy, manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.
Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s práškom, 1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom (5 ml), 1 zariadenie Mix2Vial

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rekonštitúcii.
Určené len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Použite ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1298/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

VEYVONDI 650 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (1300 IU)

1. NÁZOV LIEKU

VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
vonikog alfa (rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1300 IU vonikogu alfa, približne 130 IU/ml po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie
Špecifická aktivita: približne 110 IU VWF:RCo/mg proteínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný, glycín, dihydráttrehalózy, manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.
Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s práškom, 1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom (10 ml), 1 zariadenie Mix2Vial

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rekonštitúcii.
Určené len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Použite ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1298/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

VEYVONDI 1300 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK LIEKOVKY S PRÁŠKOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

VEYVONDI 650 IU prášok
vonikog alfa
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Určené len na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKOVIETKOVYCH PRÁŠKOV**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

VEYVONDI 1300 IU prášok
vonikog alfa
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Určené len na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKOVKY ROZPÚŠŤADLA (5 ml)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre VEYVONDI
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOKLIEKOVKY ROZPÚŠŤADLA (10 ml)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre VEYVONDI
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok vonikog alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VEYVONDI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VEYVONDI
3. Ako používať VEYVONDI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VEYVONDI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VEYVONDI a na čo sa používa

VEYVONDI obsahuje liečivo vonikog alfa, čo je rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor (rVWF). Správa sa rovnako ako prirodzený ľudský von Willebrandov faktor (rVWF) v tele. VWF je nosná molekula pre koagulačný faktor VIII a zúčastňuje sa zrážania krvi tak, že pomáha krvným doštičkám prilepiť sa na rany a pomáha tak tvoriť krvnú zrazeninu. Nedostatok VWF vedie k zvýšenému sklonu ku krvácaniu.

VEYVONDI sa používa na liečbu a kontrolu epizód krvácania a na prevenciu krvácania počas chirurgických zákrokov u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších), ktorým bola diagnostikovaná von Willebrandova choroba. Používa sa vtedy, keď liečba iným liekom, desmopresínom, nie je účinná alebo sa nedá podať.

Von Willebrandova choroba je dedičná porucha krvácania spôsobená chýbajúcim alebo nedostatočným množstvom von Willebrandovho faktora. U pacientov s touto poruchou krvi nedochádza k normálnemu zrážaniu krvi, čo vedie k predĺženému času krvácania. Podávanie von Willebrandovho faktora (VWF) umožňuje opravu nedostatku von Willebrandovho faktora.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VEYVONDI

Nepoužívajte VEYVONDI

- ak ste alergický na vonikog alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste alergický na myšie alebo škrečie bielkoviny

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať VEYVONDI, sa obráťte na svojho lekára

Existuje riziko, že sa u vás vyskytne reakcia precitlivenosti (náhla závažná alergická reakcia) na VEYVONDI. Váš lekár vás musí informovať o prvotných prejavoch závažných alergických reakcií, ako je zrýchlený tep, vyrážka, žihľavka, vriedky, celkové svrbenie, opuch pier a jazyka, problémy s dýchaním, sipot, tlak na hrudníku, rýchly tlkot srdca, upchatý nos, červené oči, celkový pocit choroby a závrat. Môžu to byť skoré prejavy reakcie precitlivenosti. **Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď zastavte infúziu a obráťte sa na svojho lekára. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a závratu vyžadujú okamžitú neodkladnú liečbu.**

Pacienti, u ktorých sa vytvárajú inhibítory

U niektorých pacientov liečených týmto liekom môže dôjsť ku tvorbe inhibítorov (protilátok) proti VWF. Tieto inhibítory, najmä pri vysokých hladinách, môžu spôsobiť, že liečba nebude správne účinkovať. Budete starostlivo sledovaný, či sa u vás tieto inhibítory nevyskytujú.

- Ak sa vaše krvácanie nebude dať pomocou lieku VEYVONDI kontrolovať, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak podľa výsledkov testov vykonaných lekárom nedosiahne hladina VWF alebo faktora VIII vo vašej plazme pri používaní lieku VEYVONDI očakávané hladiny alebo krvácanie nebude dostatočne kontrolované, môže to byť spôsobené prítomnosťou inhibítorov proti VWF alebo faktoru VIII. Váš lekár to overí. Na kontrolu krvácaní môžete potrebovať vyššiu dávku lieku VEYVONDI alebo vyššiu dávku faktora VIII, či dokonca iný liek. Bez konzultácie s lekárom nezvyšujte celkovú dávku lieku VEYVONDI na kontrolu krvácania.

Ak ste predtým boli liečení koncentrátmi VWF pochádzajúcimi z plazmy, môžete mať zníženú reakciu na VEYVONDI z dôvodu existujúcich protilátok. Váš lekár možno bude musieť upraviť dávku podľa vašich laboratórnych výsledkov.

Trombolizmus a embolizmus

Ak máte známe rizikové faktory zistené klinickým alebo laboratórnym vyhodnotením, existuje u vás riziko výskytu trombotických udalostí. Preto bude u vás lekár sledovať skoré prejavy trombózy (vznik krvnej zrazeniny).

Lieky obsahujúce FVIII môžu obsahovať rôzne množstvá VWF. Preto by mal byť ktorýkoľvek liek obsahujúci FVIII podávaný v kombinácii s liekom VEYVONDI obsahovať len samotný FVIII.

Ak ste v minulosti mali problémy s krvnými zrazeninami alebo upchatím cievy (tromboembolické komplikácie), oznámte to okamžite svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

VEYVONDI sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a VEYVONDI

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že VEYVONDI bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

VEYVONDI obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 5,2 mg sodíka na každú injekčnú liekovku (650 IU) alebo 10,4 mg sodíka na každú injekčnú liekovku (1300 IU).

Toto je rovné 2,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka na dospelého jedinca za predpokladu, že telesná hmotnosť je 70 kg a dávka je 80 IU/kg telesnej hmotnosti.

Ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka, mali by ste to vziať do úvahy.

3. Ako používať VEYVONDI

Na liečbu s liekom VEYVONDI má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s von Willebrandovou chorobou.

Váš lekár vám vypočíta dávku lieku VEYVONDI (v medzinárodných jednotkách alebo IU). Dávka závisí od nasledovného:

- telesnej hmotnosti,
- miesta krvácania
- intenzity krvácania,
- vášho klinického stavu,
- potrebnej operácie
- hladiny aktivity VWF v krvi po operácii
- závažnosti vašej choroby

Je možné, že váš lekár vykoná krvný test, aby sa presvedčil, že máte správne hladiny von Willebrandovho faktora. Toto je obzvlášť dôležité, ak podstupujete veľký chirurgický zákrok.

Liečba epizód krvácania

Váš lekár vypočíta dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia, koľkokrát denne by ste ju mali dostať a ako dlho. Pri menej závažnom krvácaní (napr. krvácanie z nosa, krvácanie v ústnej dutine, silné menštruačné krvácanie) je každá začiatočná dávka väčšinou 40 až 50 IU/kg a pri závažnom krvácaní (ťažké alebo neustupujúce krvácanie z nosa, silné menštruačné krvácanie, krvácanie tráviaceho traktu, trauma centrálného nervového systému, krvácanie v kĺbovej dutine alebo traumatické krvácanie) je každá začiatočná dávka 50 až 80 IU/kg. Následné dávky (podľa klinických požiadaviek) sú 40 až 50 IU/kg každých 8 až 24 hodín pri menej závažnom krvácaní, pokiaľ je to považované za klinicky nevyhnutné, a pri závažnom krvácaní 40 až 60 IU/kg po dobu približne 2-3 dní.

Ak máte pocit, že VEYVONDI nezaberá dostatočne, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár vykoná testy, aby sa presvedčil, že máte správne hladiny von Willebrandovho faktora. Ak používate VEYVONDI doma, váš lekár zabezpečí, aby ste vedeli ako sa má infúzia používať a aká dávka sa má použiť.

Prevenia krvácania v prípade plánovanej operácie

Váš lekár vyhodnotí hladiny FVIII:C do 3 hodín pred operáciou, aby zabránil nadmernému krvácaniu. Ak vaša hladina FVIII nie je dostatočná, váš doktor vám môže podať dávku 40-60 IU/kg VEYVONDI (predoperačná dávka) 12-24 hodín pred začiatkom plánovanej operácie s cieľom zvýšenia hladín FVIII na cieľovú úroveň (0,4 IU/ml pri malých a najmenej 0,8 IU/ml pri veľkých chirurgických zákrokoch). Do 1 hodiny pred operáciou dostanete dávku lieku VEYVONDI na základe hodnotenia uskutočneného 3 hodiny pred operáciou. Dávka závisí od hladiny VWF a FVIII pacienta, ako aj od typu a závažnosti očakávaného krvácania.

Ako sa VEYVONDI podáva

VEYVONDI sa zvyčajne podáva infúzne do žily (intravenózne) vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou. Podrobné pokyny na rekonštitúciu a podávanie sa nachádzajú na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Použitie u detí a dospelých

VEYVONDI sa nesmie používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Ak použijete viac lieku VEYVONDI, ako máte

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Ak ste infúzne podali viac lieku VEYVONDI, ako sa odporúča, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi. V prípade náhodného podania vysokej dávky môže dôjsť k riziku vzniku krvných zrazenín (trombózy).

Ak zabudnete použiť VEYVONDI

- Nepodávajte dvojnásobnú dávku infúzie, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ďalšiu infúziu podajte ako je naplánované a ďalej sa riadte pokynmi svojho lekára.

Ak prestanete používať VEYVONDI

Neprestávajú používať VEYVONDI bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Na VEYVONDI môžete mať závažnú alergickú reakciu.

Musíte ihneď **zastaviť infúziu a kontaktovať svojho lekára**, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prvotných príznakov alergických reakcií:

- vyrážka alebo žihľavka, svrbenie celého tela,
- tlak v krku, bolesť alebo tlak na hrudníku,
- ťažkosti s dýchaním, točenie hlavy, zvýšená srdcová frekvencia
- závraty, nevoľnosť alebo mdloby.

Vedľajšie účinky hlásené pri užívaní lieku VEYVONDI, ktoré sa môžu vyskytnúť často (u menej ako 1 z 10 pacientov), sú: nevoľnosť, vracanie, mravčenie alebo pálenie v mieste podania infúzie, nepríjemné pocity na hrudníku, závrat, vertigo (závrat alebo pocit točenia), krvné zrazeniny, návaly horúčavy, svrbenie, vysoký krvný tlak, záškľby svalov, neobvyklá chuť a zvýšená srdcová frekvencia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VEYVONDI

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať pri teplote do 30 °C.
- Neuchovávať v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.
- Po príprave roztok neuchovávať v chladničke.
- Rekonštituovaný liek použite do 3 hodín, aby sa predišlo riziku mikrobiálnej kontaminácie, pretože liek neobsahuje konzervačné látky.
- Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte vhodným spôsobom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VEYVONDI obsahuje

Liečivo je vonikog alfa (rekombinantný ľudský von Willebrandov faktor):

VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 650 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonštitúcii s 5 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa.

VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 1300 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa.

Ďalšie zložky sú:

- citrónan sodný, glycín, trehalóza, dihydrát, manitol, polysorbát 80 a vodu na injekcie.
- Pozrite časť 2 "VEYVONDI obsahuje sodík".

Ako vyzerá VEYVONDI a obsah balenia

VEYVONDI je biely až takmer biely prášok. Keď sa roztok po rekonštitúcii nasáva do injekčnej striekačky, je číry, bezfarebný a bez vločiek a iných cudzorodých častíc.

Každé balenie lieku VEYVONDI 650 IU obsahuje:

- injekčnú liekovku s práškom s gumenou zátkou,
- 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom s gumenou zátkou,
- jedno zariadenie na rekonštitúciu (Mix2Vial).

Každé balenie lieku VEYVONDI 1300 IU obsahuje:

- injekčnú liekovku s práškom(zo skla typu I) s butylovou gumenou zátkou,
- 10 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (zo skla typu I) s brómbutylovou gumenou zátkou
- jedno zariadenie na rekonštitúciu (Mix2Vial)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Tel: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Výrobca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na prípravu a podávanie

Všeobecné pokyny

Skontrolujte dátum expirácie a uistite sa, že teplota prášku VEYVONDI a vody na injekcie (rozpúšťadlo) pred prípravou je vo výške izbovej teploty. Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítkoch a škatuli.

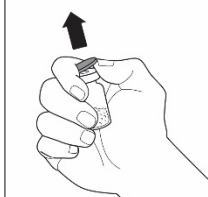

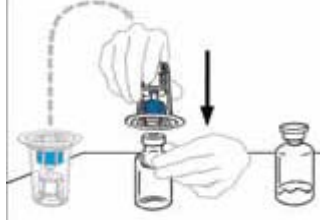
Počas postupu rekonštitúcie používajte aseptickú techniku (čistú a s nízkym počtom mikróbov) a rovnú pracovnú plochu. Umyte si ruky a použite čisté gumené rukavice (použitie rukavíc je voliteľné).

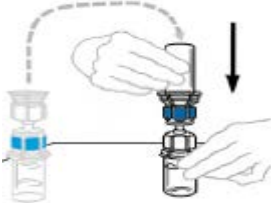


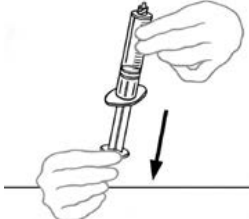

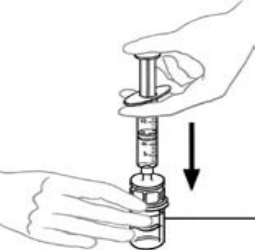
Rekonštituovaný liek (po zmiešaní prášku s dodanou vodou) použite čo najskôr a do troch hodín. Rekonštituovaný liek môžete uchovávať po dobu do 3 hodín pri izbovej teplote, ktorá nesmie presiahnuť 25 °C. Liek po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke. Po troch hodinách liek zlikvidujte.

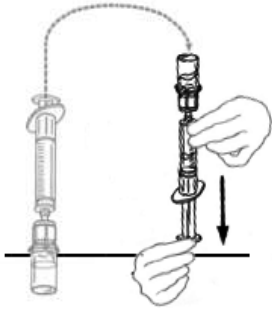

Uistite sa, že teplota injekčnej liekovky s práškom VEYVONDI a sterilizovanej vody na injekcie (rozpúšťadlo) pred prípravou je vo výške izbovej teploty.

Na podanie tohto lieku používajte plastové injekčné striekačky, pretože bielkoviny v lieku majú tendenciu prilepiť sa na povrch sklenených injekčných striekačiek. VEYVONDI sa nesmie miešať s inými liekmi okrem rFVIII.

Pokyny na rekonštitúciu

	Kroky	Zobrazený príklad
1	Odstráňte z injekčných liekoviek s práškom VEYVONDI a rozpúšťadlom uzávery, čím odhalíte stred gumových zátok.	
2	Dezinfikujte každú zátku samostatným sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom navrhnutým lekárom alebo centrom na liečbu hemofílie) tak, že zátku budete po dobu niekoľko sekúnd utierať tampónom. Zátku nechajte vyschnúť. Položte injekčné liekovky na rovný povrch.	
3	Otvorte balenie zariadenia Mix2Vial. Úplne odlúpnite viečko bez toho, aby ste sa dotkli vnútra balenia. Nevyberajte pomôcku Mix2Vial z balenia.	NA
4	Otočte balenie so zariadením Mix2Vial hore dnom a umiestnite ho nad hornú časť injekčnej liekovky s rozpúšťadlom. Pevne zasuňte modrý plastový hrot zariadenia do centra zátky injekčnej liekovky s rozpúšťadlom zatlačením rovno nadol. Uchopte balenie za jeho okraj a zdvihnite ho zo zariadenia Mix2Vial. Pozor, nedotýkajte sa priesvitného plastového hrotu. Na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom je teraz pripojené zariadenie Mix2Viala je pripravená na pripojenie k injekčnej liekovke VEYVONDI.	

5	<p>Ak chcete pripojiť injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na injekčnú liekovku VEYVONDI, otočte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a umiestnite ju na injekčnú liekovku obsahujúcu koncentrát VEYVONDI. Úplne zasunúte priesvitný plastový hrot do zátky injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI pevným zatlačením rovno nadol. Toto by sa malo vykonať hneď, aby kvapalina neobsahovala baktérie. Vákuum vtiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI. Overte, že prenos celého objemu rozpúšťadla je dokončený. Nepoužívajte, ak stratíte vákuum a rozpúšťadlo neprechádza do injekčnej liekovky s liekom VEYVONDI.</p>	
6	<p>Jemne a nepretržite otáčaním miešajte obsah pripojených injekčných liekoviek alebo nechajte rekonštituovaný liek stáť po dobu 5 minút, potom ho jemne otáčaním pomiešajte, aby sa prášok úplne rozpustil. Nepretrepávajte. Pretrepanie nepriaznivo ovplyvní liek. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.</p>	
7	<p>Odpojte obidve strany Mix2Vial od seba tak, že jednou rukou podržíte priehľadnú plastovú stranu zariadenia Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke VEYVONDI a druhou rukou podržíte modrú plastovú stranu zariadenia Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke s rozpúšťadlom. Otočte modrou plastovou stranou proti smeru pohybu hodinových ručičiek a opatrne od seba injekčné liekovky odtiahnite. Nedotýkajte sa konca plastového konektora pripojeného k injekčnej liekovke VEYVONDI obsahujúcej rozpustený liek. Položte injekčnú liekovku VEYVONDI na rovný pracovný povrch. Zlikvidujte prázdnu injekčnú liekovku rozpúšťadla.</p>	
8	<p>Vytiahnutím piestu nasajete vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky na jedno použitie. Množstvo vzduchu by sa malo rovnať množstvu rekonštituovaného lieku VEYVONDI, ktorý odoberiete z injekčnej liekovky.</p>	
9	<p>Injekčnú liekovku s liekom VEYVONDI (obsahujúcou rekonštituovaný liek) nechajte na plochom pracovnom povrchu, a pripojte injekčnú striekačku k priehľadnému plastovému konektoru a otočte injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek.</p>	
10	<p>Držte injekčnú liekovku jednou rukou a druhou rukou vytlačte všetok vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.</p>	

11	<p>Otočte pripojenú injekčnú striekačku a injekčnú liekovku VEYVONDI tak, aby bola injekčná liekovka na hornej strane. Uistite sa, že stále stláčate piest injekčnej striekačky. Pomalým vytiahnutím piestu nasajte VEYVONDI do injekčnej striekačky.</p>	
12	<p>Roztok sa nemá presúvať tam a naspäť medzi injekčnou striekačkou a injekčnou liekovkou. Ak to urobíte, môžete poškodiť liek. Keď je čas na infúziu, odpojte injekčnú striekačku otočením proti smeru hodinových ručičiek. Injekčnú striekačku vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú častice. Roztok musí byť číry. Ak je vidno vločky alebo častice, roztok nepoužívajte a upovedomte svojho lekára.</p>	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Ak je pre Vašu dávku nutná viac ako jedna injekčná liekovka VEYVONDI: • Nechajte injekčnú striekačku pripojenú k injekčnej liekovke, kým nebudete mať pripravenú ďalšiu injekčnú liekovku. • Pomocou rekonštitúcie podľa vyššie uvedených krokov (2 až 8) pripravte ďalšiu injekčnú liekovku s liekom VEYVONDI pomocou nového zariadenia Mix2Vial pre každú injekčnú liekovku 	
14	<p>Do jednej injekčnej striekačky sa dá vziať obsah dvoch injekčných liekoviek. POZNÁMKA: Pri vtláčaní vzduchu do druhej injekčnej liekovky VEYVONDI, ktorej obsah sa má preniesť do injekčnej striekačky, nasmerujte injekčnú liekovku s pripojenou injekčnou striekačkou tak, aby bola injekčná liekovka navrchu.</p>	

Pokyny na podávanie

Pred podaním pripravený roztok v injekčnej striekačke skontrolujte, či sa v ňom nenachádzajú častice alebo nezmenil farbu (roztok musí byť číry, bezfarebný a bez častíc). Nie je nezvyčajné, že po rekonštitúcii ostane v **injekčnej liekovke lieku zopár vločiek alebo častíc**. Filter v zariadení Mix2Vial tieto častice úplne odstraňuje. Filtrácia nemá vplyv na výpočet dávkovania. **Roztok v injekčnej striekačke** sa nesmie používať v prípade, že je po filtrácii zakalený alebo obsahuje vločky alebo častice.

1. Pripojte infúznu ihlu k injekčnej striekačke obsahujúcej roztok VEYVONDI. Pre pohodlie je preferovaná infúzna sada s krídelkami. Otočte ihlu smerom nahor a odstráňte všetky vzduchové bubliny jemným poklepaním prstom na injekčnú striekačku. Pomaly a opatrne vytlačte vzduch z injekčnej striekačky a ihly.
2. Nasadzte škrtidlo a starostlivo pripravte miesto na infúziu potieraním kože sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom navrhnutým lekárom alebo centrom na liečbu hemofílie).
3. Vsuňte ihlu do žily a odstráňte škrtidlo. Pomaly podávajte infúziu s liekom VEYVONDI. Nepodávajte infúziu rýchlejšie než 4 ml za minútu. Odpojte prázdnu injekčnú striekačku. Ak vaša dávka vyžaduje viacero injekčných striekačiek, postupne po sebe po jednom pripájajte a podávajte ďalšie injekčné striekačky VEYVONDI.

Poznámka:

Neodstraňujte krídelkovú ihlu dovedy, kým nebude infúziou podaný obsah všetkých injekčných striekačiek a nedotýkajte sa portu Luer, ktorý pripája injekčnú striekačku. Ak bol predpísaný rekombinantný faktor VIII, podajte ho do 10 minút po ukončení infúzie lieku VEYVONDI.

4. Vytiahnite ihlu zo žily a sterilnú gázu pritlačte na miesto infúzie po dobu niekoľkých minút.

V prípade potreby veľkého objemu lieku VEYVONDI je možné spojiť dve injekčné liekovky VEYVONDI dohromady. Do jednej injekčnej striekačky sa dá vtiahnuť obsah oboch rekonštituovaných liekov VEYVONDI. V týchto prípadoch by sa však pôvodne rekonštituovaný roztok nemal ďalej riediť. Ihlu opätovne nezatvárajte. Pre správnu likvidáciu umiestnite ihlu, injekčnú striekačku a prázdne injekčné liekovky s liekom VEYVONDI a rozpúšťadlom do pevného kontajnera na ostré predmety. Tieto predmety nevyhadzujte spolu s bežnými odpadkami v domácnosti.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liečba epizód krvácania (liečba podľa potreby)

Dávkovanie a frekvencia sa musia individualizovať na základe klinického posúdenia, berúc do úvahy závažnosť krvácania, miesto krvácania a anamnézu pacienta, a sledovaní daných klinických a laboratórnych opatrení (hladiny VWF:RCo a FVIII:C).

Začiatok liečby

VEYVONDI sa má podávať na kontrolu krvácania s rekombinantným faktorom VIII, ak sú hladiny FVIII:C <40 % alebo nie sú známe. Dávka rFVIII sa má vypočítať na základe rozdielu medzi východiskovou hladinou FVIII:C pacienta a požadovanou maximálnou hladinou FVIII:C, aby sa dosiahla primeraná hladina FVIII:C v plazme na základe približnej strednej výťažnosti 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Podávať sa má celá dávka lieku VEYVONDI a potom do 10 minút rFVIII.

Výpočet dávky

Dávka lieku VEYVONDI [IU] = dávka [IU/kg] x váha [kg]

Nasledujúce infúzie

Podajte nasledujúcu dávku 40 IU až 60 IU/kg infúzneho roztoku VEYVONDI podávaného každých 8 až 24 hodín podľa dávkovacích rozmedzí uvedených v tabuľke 1 alebo tak dlho, ako je to klinicky potrebné. Pri závažných epizódach krvácania udržiavajte minimálnu hladinu VWF:RCo na viac ako 50 % tak dlho, pokiaľ to bude potrebné.

Tabuľka 1
Odporúčania pre dávkovanie na liečbu menej závažných a závažných hemorágií

Hemorágia	Úvodná dávka ^a (IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti)	Nasledujúca dávka
Menej závažná (napr. krvácanie z nosa, perorálne krvácanie, menorágia)	40 až 50 IU/kg	40 až 50 IU/kg každých 8 až 24 hodín (alebo pokiaľ sa to bude považovať za klinicky potrebné)
Závažná^b (napr. ťažké alebo neustupujúce krvácanie z nosa, menorágia, gastrointestinálne krvácanie, trauma centrálného nervového systému, hemartróza alebo traumatická hemorágia)	50 až 80 IU/kg	40 až 60 IU/kg každých 8 až 24 hodín po dobu približne 2-3 dní (alebo pokiaľ sa to bude považovať za klinicky potrebné)

^aPri podávaní rFVIII si pozrite písomnú informáciu pre rFVIII, kde nájdete pokyny na rekonštitúciu a podávanie.

^bKrvácanie sa môže považovať za závažné, ak je transfúzia červených krviniek buď potrebná alebo potenciálne indikovaná, alebo ak krvácanie nastane na kritickom anatomickom mieste (napr. intrakraniálna alebo gastrointestinálna hemorágia).

Predchádzanie krvácania/hemorágie v prípade plánovanej operácie

Posúďte hladiny FVIII:C pred začiatkom akéhokoľvek chirurgického zákroku. Odporúčané cieľové hladiny sú minimálne 0,4 IU/ml pre malé a perorálne chirurgické zákroky a 0,8 IU/ml pre veľké chirurgické zákroky.

Na dosiahnutie predoperačných endogénnych hladín FVIII na cieľovú úroveň (najmenej 0,4 IU/ml pri malých a perorálnych chirurgických zákrokoch a 0,8 IU/ml pri veľkých chirurgických zákrokoch) je možné pacientom podať dávku 40 až 60 IU/kg lieku VEYVONDI (predoperačná dávka) 12-24 hodín pred začiatkom plánovanej operácie. Do 1 hodiny pred operáciou by mali pacienti dostať dávku lieku VEYVONDI na základe hodnotenia uskutočneného 3 hodiny pred operáciou. Dávka závisí od hladiny VWF a FVIII pacienta, ako aj od typu a závažnosti krvácania.

Ak nie sú hladiny FVIII:C na odporúčanej cieľovej hodnote, samotná dávka lieku VEYVONDI sa má podať do 1 hodiny pred zákrokom. Ak nie sú hladiny FVIII:C na odporúčaných cieľových hodnotách, je nutné okrem vonikogu alfa podať aj dávku lieku obsahujúceho rFVIII na zvýšenie hladiny VWF:RCo a FVIII:C. Odporúčané cieľové hladiny FVIII:C nájdete v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Cieľové hladiny VWF:RCo a FVIII:C

Odporúčané cieľové maximálne plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C, ktoré je potrebné dosiahnuť pred chirurgickým zákrokom za účelom prevencie nadmerného krvácania počas a po chirurgickom zákroku

Typ zákroku	Cieľová maximálna plazmatická hladina VWF:RCo	Cieľová maximálna plazmatická hladina FVIII:C ^a	Výpočet dávky rVWF (má sa podať do 1 hodiny pred operáciou) (potrebné IU VWF:RCo)
Menej závažný	0,5-0,6 IU/ml	0,4 - 0,5 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$
Závažný	1 IU/ml	0,80 - 1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$

^a Na dosiahnutie odporúčaných cieľových maximálnych plazmatických hladín FVIII:C môže byť potrebné zvýšené množstvo rFVIII. Dávkovanie musí byť založené na IR.

^b Δ = Cieľová maximálna plazmatická hladina VWF:RCo – východisková plazmatická hladina VWF:RCo

^c IR = Prírastková obnova meraná u daného subjektu. Ak IR nie je k dispozícii, použite IR 0,02 IU/ml na IU/kg.

Počas a po chirurgickom zákroku

Po začatí chirurgického zákroku by sa mali monitorovať plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C a intraoperačný a pooperačný substitučný režim by sa mal individuálne upraviť podľa farmakokinetických výsledkov, intenzity a trvania hemostázy a štandardnej starostlivosti inštitúcie. Vo všeobecnosti by mal byť rozsah frekvencie dávkovania lieku VEYVONDI pre pooperačný substitučný režim od dvakrát denne až po každých 48 hodín. Odporúčané liečebné postupy pre následné udržiavacie dávky sú uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka 3

Odporúčané cieľové minimálne plazmatické hladiny VWF:RCo a FVIII:C a minimálna dĺžka liečby pre následné udržiavacie dávky na prevenciu nadmerného krvácania po chirurgickom zákroku

Typ zákroku	VWF:RCo Cieľová minimálna plazmatická hladina		FVIII:C Cieľová minimálna plazmatická hladina		Minimálna dĺžka liečby	Frekvencia dávkovania
	Do 72 hodín po operácii	Po 72 hodinách po operácii	Do 72 hodín po operácii	Po 72 hodinách po operácii		
Menej závažný	≥ 0,30 IU/ml	-	> 0,40 IU/ml	-	48 hodín	Každých 12-24 hodín /každý druhý deň
Závažný	> 0,50 IU/ml	> 0,30 IU/ml	> 0,50 IU/ml	> 0,40 IU/ml	72 hodín	Každých 12-24 hodín /každý druhý deň

Názov a číslo šarže lieku

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podaní lieku VEYVONDI pacientovi zaznamenával názov a číslo šarže lieku, aby sa udržala súvislosť medzi pacientom a dávkou lieku.