

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsaka viala praška vsebuje nominalno 650 mednarodnih enot (i.e.) vonikoga alfa.
Zdravilo VEYVONDI vsebuje približno 130 i.e./ml vonikoga alfa po rekonstituciji s 5 ml vehikla.

VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsaka viala praška vsebuje nominalno 1300 mednarodnih enot (i.e.) vonikoga alfa.
Zdravilo VEYVONDI vsebuje približno 130 i.e./ml vonikoga alfa po rekonstituciji z 10 ml vehikla.
Specifična aktivnost zdravila VEYVONDI je približno 110 i.e. VWF:RCo/mg beljakovin.
Učinkovitost VWF (i.e.) se meri s pomočjo preskusa aktivnosti ristocetinskega kofaktorja po Evropski farmakopeji (VWF: RCo). Aktivnost ristocetinskega kofaktorja rekombinantnega humanega von Willebrandovega faktorja je bila določena glede na mednarodni standard koncentrata von Willebrandovega faktorja (SZO).

Vonikog alfa je prečiščen rekombinantni humani von Willebrandov faktor (rVWF). Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA (rDNA) v celični liniji jajčnika kitajskega hrčka (CHO) brez dodajanja eksogenih človeških ali živalskih beljakovin pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne priprave.

Zdravilo vsebuje le sledi humanega rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII ($\leq 0,01$ i.e. FVIII/i.e. VWF: RCo), določenega s pomočjo kromogenega preskusa za faktor VIII (FVIII) po Evropski farmakopeji.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena 650 i.e. viala s praškom vsebuje 5,2 mg natrija.
Ena 1300 i.e. viala s praškom vsebuje 10,4 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bel do sivobel liofiliziran prašek.
Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VEYVONDI je indicirano pri odraslih (starost 18 let in več) z von Willebrandovo boleznijo (VWB), kadar zdravljenje samo z dezmozpresinom (DDAVP) ni učinkovito ali ni indicirano
- za zdravljenje krvavitev in kirurških krvavitev

- preprečevanje kirurških krvavitev.

Zdravilo VEYVONDI se ne sme uporabljati pri zdravljenju hemofilije A.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje von Willebrandove bolezni (VWB) je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemostatskih bolezni.

Odmerjanje

Odmerjanje in pogostnost dajanja je treba po klinični presoji prilagoditi bolniku glede na telesno maso, vrsto in resnost krvavitev/kirurških posegov ter glede na rezultate ustreznih kliničnih in laboratorijskih meritev. Odmerek, ki temelji na telesni masi, bo pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso morda treba prilagoditi.

Na splošno 1 i.e./kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonikog alfa) zviša raven VWF:RCo v plazmi za 0,02 i.e. (2 %).

Hemostaze ni mogoče zagotoviti, dokler aktivnost koagulacijskega faktorja VIII (FVIII:C) ne dosega vsaj 0,4 i.e./ml (≥ 40 % normalne aktivnosti). Pri večini bolnikov, odvisno od bolnikovih izhodiščnih ravni FVIII:C, eno infundiranje rVWF v 6 urah zviša endogeno aktivnost FVIII:C nad 40 % in ohranja to raven do 72 ur po infundiranju. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika, vrste in resnosti krvavitve ter ravni VWF:RCo in FVIII:C. Če je bolnikova izhodiščna raven FVIII:C v plazmi < 40 % ali neznana in v vseh primerih, v katerih je treba hitro popraviti hemostazo, kot je zdravljenje akutne krvavitve ali hude poškodbe ali nujen kirurški poseg, je treba s prvo infuzijo zdravila VEYVONDI uporabiti zdravilo z rekombinantnim faktorjem VIII, da se doseže hemostatska raven FVIII:C v plazmi.

Če pa takojšnje zvišanje ravni FVIII:C ni potrebno ali če izhodiščna raven FVIII:C zadostuje za zagotovitev hemostaze, se zdravnik lahko odloči, da opusti sočasno dajanje rFVIII pri prvem infundiranju zdravila VEYVONDI.

Pri večjih krvavitvah ali večjih kirurških posegih, ki zahtevajo ponavljajoče se in pogoste infuzije, je priporočljivo spremljanje ravni FVIII:C, da se presodi, ali je rFVIII potreben pri nadaljnjih infuzijah, in prepreči prekomerno zvišanje ravni FVIII:C.

Zdravljenje krvavitev (zdravljenje po potrebi)

Začetek zdravljenja

Prvi odmerek zdravila VEYVONDI mora znašati od 40 do 80 i.e./kg telesne mase. Doseči je treba nadomestne ravni VWF:RCo $> 0,6$ i.e./ml (60 %) in FVIII:C $> 0,4$ i.e./ml (40 %). Smernice za odmerjanje za zdravljenje manjših in večjih krvavitev so v preglednici 1.

Za obvladovanje krvavitev je treba zdravilo VEYVONDI dajati z rekombinantnim faktorjem VIII, če so ravni FVIII:C < 40 % ali niso znane. Odmerek rFVIII je treba izračunati glede na razliko med izhodiščno ravni FVIII:C v plazmi bolnika in želeno najvišjo ravni FVIII:C ter ob upoštevanju približnega srednjega izkoristka 0,02 (i.e./ml)/(i.e./kg), da se doseže ustrezno koncentracijo FVIII:C v plazmi. Treba je dati celoten odmerek zdravila VEYVONDI, ki mu v 10 minutah sledi rFVIII.

Izračun odmerka:

Odmerek zdravila VEYVONDI [i.e.] = odmerek [i.e./kg] x telesna masa [kg]

Naslednje infuzije:

Naslednji odmerek 40 i.e. do 60 i.e./kg zdravila VEYVONDI je treba infundirati vsakih 8 do 24 ur v skladu z razponi odmerjanja v preglednici 1 ali dokler je klinično primerno. Pri večjih krvavitvah vzdržujte najnižje ravni VWF:RCo višje od 50 % toliko časa, kolikor je to potrebno.

Na podlagi izkušenj iz kliničnih študij ravni endogenega FVIII po nadomestitvi VWF ostanejo normalne ali skoraj normalne, dokler dajemo zdravilo VEYVONDI.

Preglednica 1 Priporočila za odmerjanje za zdravljenje manjših in večjih krvavitev

Krvavitev	Začetni odmerek ^a (i.e. VWF:RCo/kg telesne mase)	Naslednji odmerek
Manjša (npr. epistaksa, krvavitev v ustni votlini, menoragija)	od 40 do 50 i.e./kg	od 40 do 50 i.e./kg vsakih 8 do 24 ur (ali dokler je klinično primerno)
Večja ^b (npr. huda ali refraktarna epistaksa, menoragija, krvavitev v prebavilih, poškodba v osrednjem živčnem sistemu, hemartroza ali travmatska krvavitev)	od 50 do 80 i.e./kg	od 40 do 60 i.e./kg vsakih 8 do 24 ur približno 2–3 dni (ali dokler je klinično primerno)

^aČe se daje rFVIII, glejte navodilo za rekonstitucijo in uporabo v navodilu za uporabo zdravila z rFVIII.

^b Krvavitev se lahko šteje za večjo, če je transfuzija rdečih krvnih celic potrebna ali potencialno indicirana ali če se krvavitev pojavi na kritičnem anatomskem mestu (npr. krvavitev v glavi ali prebavilih).

Preprečevanje krvavitev in zdravljenje v primeru načrtovanega kirurškega posega:

Pred kirurškim posegom:

Bolnikom z nezadostnimi ravnmi FVIII je treba dati odmerek zdravila VEYVONDI 40–60 i.e./kg 12–24 ur pred začetkom izbirnega kirurškega posega (predoperativni odmerek), da se zagotovi predoperativne ravni endogenega FVIII (vsaj 0,4 i.e./ml pri manjših kirurških posegih in 0,8 i.e./ml pri večjih kirurških posegih).

Za preprečevanje čezmerne krvavitve moramo ravni FVIII:C določiti v 3 urah pred začetkom katerega koli kirurškega posega. Če so ravni FVIII:C v priporočljivem ciljnem območju, ki je

- vsaj 0,4 i.e./ml pri manjših in oralnih kirurških posegih ter
- vsaj 0,8 i.e./ml pri večjih kirurških posegih,

se mora odmerek zdravila VEYVONDI samega dati 1 uro pred posegom.

Če ravni FVIII:C niso v priporočljivem ciljnem območju, moramo v 1 uri pred posegom vonikog alfa dati skupaj z rFVIII, da zvišamo ravni VWF:RCo in FVIII:C. Glejte priporočljive ciljne ravni FVIII:C v **preglednici 2**. Odmerek je odvisen od bolnikovih ravni VWF in FVIII ter vrste in resnosti predvidene krvavitve.

Preglednica 2

Priporočljive ciljne najvišje ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi, ki jih je treba doseči pred kirurškim posegom, da preprečimo čezmerne krvavitve med kirurškim posegom in po njem

Vrsta kirurškega posega	Ciljna najvišja raven VWF:RCo v plazmi	Ciljna najvišja raven FVIII:C v plazmi ^a	Izračun odmerka rVWF (uporabiti v 1 uri pred kirurškim posegom) (potrebna količina i.e. VWF: RCo)
Manjši	0,50–0,60 i.e./ml	0,40–0,50 i.e./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{TM (kg)}/\text{IR}^c$
Večji	1 i.e./ml	0,80–1 i.e./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{TM (kg)}/\text{IR}^c$

^a Dodatni odmerki rFVIII bodo morda potrebni za doseganje priporočene ciljne najvišje ravni FVIII:C v plazmi. Navodila za odmerjanje morajo temeljiti na IR.

^b Δ = Ciljna najvišja raven VWF:RCo v plazmi – izhodiščna raven VWF:RCo v plazmi

^c IR = postopna povrnitev aktivnosti (incremental recovery), kot je izmerjena pri preiskovancu. Če IR ni na voljo, predpostavimo vrednost IR 0,02 i.e./ml na i.e./kg.

Med kirurškim posegom in po njem:

Po začetku kirurškega posega moramo spremljati ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi ter shemo med- in pooperativnega nadomeščanja prilagoditi posameznemu bolniku glede na rezultate FK, intenzivnost in trajanje hemostatskega problema ter standarda oskrbe v ustanovi. Na splošno mora biti pogostnost odmerjanja zdravila VEYVONDI za pooperativno nadomeščanje od dvakrat na dan do na vsakih 48 ur. Glejte priporočila glede nadaljnjih vzdrževalnih odmerkov v preglednici 3.

Preglednica 3

Priporočene ciljne ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi in najkrajše trajanje zdravljenja pri nadaljnjih vzdrževalnih odmerkih za preprečevanje čezmerne krvavitve po kirurškem posegu

Vrsta kirurškega posega	Ciljna najnižja raven FVIII:C v plazmi		Ciljna najnižja raven FVIII:C v plazmi		Najkrajše trajanje zdravljenja	Pogostnost odmerjanja
	Do 72 ur po kirurškem posegu	Po 72 urah po kirurškem posegu	Do 72 ur po kirurškem posegu	Po 72 urah po kirurškem posegu		
Manjši	\geq 0,30 i.e./ml	-	$>$ 0,40 i.e./ml	-	48 ur	Vsakih 12–24 ur/vsak drugi dan
Večji	$>$ 0,50 i.e./ml	$>$ 0,30 i.e./ml	$>$ 0,50 i.e./ml	$>$ 0,40 i.e./ml	72 ur	Vsakih 12–24 ur/vsak drugi dan

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VEYVONDI pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo VEYVONDI je namenjeno za intravensko uporabo.. Rekonstituirano zdravilo pred uporabo preglejte s prostim očesom.

Hitrost dajanja mora biti dovolj počasna, da zagotavlja ugodje bolnika, znašati pa sme do največ 4 ml/min. Bolnika je treba opazovati glede pojavnosti kakršne koli takojšnje reakcije. Če se pojavi kakršna koli reakcija, ki bi lahko bila povezana z dajanjem zdravila, kot je tahikardija, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali infundiranje ustaviti, kot zahteva klinično stanje bolnika.

Če je potrebno sočasno dajanje rVWF in rFVIII, ju lahko predhodno zmešate v eni brizgi in tako dosežete ustrezni odmerek. Vsebinsko posamezne vialo rVWF in rFVIII lahko povlečete v eno brizgo, in sicer z uporabo ločenih, še neuporabljenih pripomočkov za rekonstitucijo (glede inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dokazana alergijska reakcija na beljakovine miši ali hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri aktivnih krvavitvah je priporočljivo sočasno dajati zdravilo s FVIII in zdravilo VEYVONDI kot zdravljenje prve izbire in glede na raven aktivnosti FVIII (glejte poglavje 4.2).

Sledljivost

Za zagotovitev sledljivosti biološkega zdravila, si natančno zabeležite ime in serijsko številko uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Pojavile so se preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilakso). Bolnike in/ali njihove negovalce moramo obvestiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki lahko vključujejo med drugim tahikardijo, tiščanje v prsah, piskanje in/ali akutno respiratorno stisko, hipotenzijo, generalizirano urtikarijo, pruritus, rinokonjunktivitis, angioedem, letargijo, navzeo, bruhanje, parestezijo, nemir in ki lahko napredujejo v anafilaktični šok. V primeru šoka je treba začeti s standardnimi medicinskimi postopki za šok.

Bolnika je treba ves čas trajanja infundiranja skrbno spremljati in opazovati za pojav morebitnih simptomov. Če se pojavijo znaki in simptomi hudih alergijskih reakcij, nemudoma prekinite dajanje zdravila VEYVONDI in zagotovite ustrezno podporno oskrbo.

Za primer morebitne anafilaktične reakcije morajo biti na voljo primerna zdravniška oskrba in ukrepi, zlasti pri bolnikih z anamnezo alergijskih reakcij.

Zdravilo VEYVONDI vsebuje sledi mišjega imunoglobulina G (MuIgG) in hrčkovih beljakovin (manj kot ali enako 2 ng/i.e. zdravila VEYVONDI). Pri bolnikih, ki se zdravijo s tem zdravilom, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije na te beljakovine sesalcev ne-humanega izvora. Zdravilo VEYVONDI vsebuje sledi rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

Tromboza in embolija

Obstaja tveganje za trombotične dogodke, zlasti pri bolnikih z znanimi klinično ali laboratorijsko opredeljenimi dejavniki tveganja za trombozo, vključno z nizkimi vrednostmi ADAMTS13. Zato je treba bolnike s tveganjem spremljati za zgodnje znake tromboze in uvesti preventivne ukrepe proti trombemboliji v skladu z veljavnimi priporočili in standardom oskrbe.

Pri bolnikih, ki potrebujejo pogoste odmerke zdravila VEYVONDI v kombinaciji z rekombinantnim faktorjem VIII, je treba spremljati ravni aktivnosti FVIII:C v plazmi, da se preprečijo trajne, previsoke ravni FVIII:C v plazmi, ki lahko povečajo tveganje za trombotične dogodke.

Nobeno od zdravil s FVIII, ki se uporablja skupaj z zdravilom VEYVONDI, ne sme biti kombinirano. Kombinirana zdravila s FVIII, ki vsebujejo VWF, povečajo tveganje trombotičnih dogodkov.

Nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji)

Pri bolnikih z VWB, zlasti tipa 3, se lahko pojavijo nevtralizirajoča protitelesa (zaviralci) proti von Willebrandovemu faktorju. Če (VWF:RCo) ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve ne obvladamo z ustreznim odmerkom, opravimo ustrezno preiskavo, da določimo navzočnost inhibitorja von Willebrandovega faktorja. Pri bolnikih z visoko ravni protiteles proti VWF zdravljenje z von Willebrandovim faktorjem morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Za zdravljenje bolnikov z VWB, ki imajo visok titer vezavnih protiteles (zaradi predhodnega zdravljenja s pdVWF), je morda potreben večji odmerek, da se premaga učinek vezavnih protiteles; taki bolniki se lahko klinično vodijo z dajanjem večjih odmerkov vonikoga alfa glede na farmakokinetične podatke posameznega bolnika.

Upoštevanje pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 5,2 mg natrija v vsaki viali s 650 i.e. ali 10,4 mg natrija v vsaki viali s 1300 i.e. To je enako 2,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g, ob predpostavki telesne mase 70 kg in odmerku 80 i.e./kg telesne mase. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje zdravil s humanim von Willebrandovim faktorjem z drugimi zdravili ni znano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva zdravila VEYVONDI na razmnoževanje pri živalih niso bile opravljene.

Nosečnost

Izkušenj z zdravljenjem pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zdravilo VEYVONDI se lahko daje nosečnicam le, če je jasno indicirano, ob upoštevanju dejstva, da porod pri teh bolnicah pomeni povečano tveganje za krvavitve.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo VEYVONDI izloča v materino mleko. Zato je treba zdravilo VEYVONDI dajati doječim materam s pomanjkanjem von Willebrandovega faktorja le, če je jasno indicirano. Zdravnik mora presoditi morebitna tveganja in predpisati zdravilo VEYVONDI le po potrebi.

Plodnost

Učinki zdravila VEYVONDI na plodnost niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VEYVONDI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z zdravilom VEYVONDI lahko pride do naslednjih neželenih učinkov: preobčutljivostne ali alergijske reakcije, tromboembolični zapleti, nastanek zaviralcev proti VWF.

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, študijah varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet ali v poročilih iz obdobja trženja.

Kategorije pogostnosti so bile opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4			
Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj, študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za prometali iz obdobja trženja zdravila VEYVONDI pri von Willebrandovi bolezni			
Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki po prednostnih izrazih (PT)	Kategorija pogostnosti po preiskovancih	Število in pogostnost po preiskovancih^a (N=80) n (%)
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	3 (3,75)
	vrtočlavlava	pogosti	2 (2,50)
	disgevizija	pogosti	1 (1,25)
	tremor	pogosti	1 (1,25)
Srčne bolezni	tahikardija	pogosti	1 (1,25)

Žilne bolezni	globoka venska tromboza	pogosti	1 (1,25)
	hipertenzija	pogosti	1 (1,25)
	navali vročine	pogosti	1 (1,25)
Bolezni prebavil	bruhanje	pogosti	3 (3,75)
	navzea	pogosti	3 (3,75)
Bolezni kože in podkožja	generaliziran pruritus	pogosti	2 (2,50)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nelagodni občutek v prsnem košu	pogosti	1 (1,25)
	parestezija na mestu infundiranja	pogosti	1 (1,25)
	reakcije zaradi infundiranja (vključno s tahikardijo, vročinskimi oblivi, izpuščajem, dispnejo, zamegljenim vidom)	neznana	
Preiskave	inverzija T-vala na elektrokardiogramu	pogosti	1 (1,25)
	pospešen srčni utrip	pogosti	1 (1,25)
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana	

^aŠtevilo in pogostnost po preiskovancih: Skupno število preiskovancev, pri katerih se je pojavil neželeni učinek (povezava dokazana ali ne), deljeno s celotnim številom preiskovancev (N) ter pomnoženo s 100. Neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (opaženi v obdobju spremljanja med trženjem).

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih so poročali o enem primeru klinično asimptomatske globoke venske tromboze (GVT) pri preiskovancu iz kirurške študije po popolni zamenjavi kolka.

Poleg tega je o GVT spontano poročal starejši bolnik v obdobju trženja.

Preobčutljivost

Obstaja možnost pojava preobčutljivostnih ali alergijskih reakcij (vključno z angioedemom, pekočim občutkom in zbadanjem na mestu infundiranja, mrzlico, pordelostjo, rinokonjunktivitisom, generalizirano urtikarijo, glavobolom, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemirnostjo, tahikardijo, tiščanjem v prsih, ščemenjem, bruhanjem in piskanjem v pljučih), ki lahko v nekaterih primerih napredujejo do anafilaksije (vključno s šokom).

Pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, zlasti tipa 3, se lahko zelo redko pojavijo nevtralizirajoča telesa (zaviralci) proti von Willebrandovemu faktorju. Če se pojavijo taki inhibitorji, se bo stanje lahko pokazalo kot nezadosten klinični odziv. Taka protitelesa se lahko pojavijo v tesni povezavi s preobčutljivostjo ali anafilaktičnimi reakcijami. Zato je treba bolnike s preobčutljivostno ali anafilaktično reakcijo pregledati in oceniti glede navzočnosti inhibitorja.

V vseh takih primerih priporočamo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo.

Trombogenost

Obstaja tveganje za trombotične dogodke, zlasti pri bolnikih z znanimi klinično ali laboratorijsko opredeljenimi dejavniki tveganja, vključno z nizkimi vrednostmi ADAMTS13. Zato je treba bolnike s tveganjem spremljati za zgodnje znake tromboze in uvesti preventivne ukrepe proti trombemboliji v skladu z veljavnimi priporočili in standardom oskrbe.

Imunogenost

Imunogenost zdravila VEYVONDI so ocenjevali v kliničnih preskušanjih tako, da so spremljali razvoj nevtralizirajočih protiteles proti VWF in FVIII ter vezavnih protiteles proti VWF, furinu, beljakovinam celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) in mišjim IgG. Niso ugotovili razvoja nevtralizirajočih protiteles proti humanemu VWF ali nevtralizirajočih protiteles proti humanemu rFVIII zaradi zdravljenja. Pri enem od 80 preiskovancev, ki so v kliničnih študijah perioperativno

prejeli zdravilo VEYVONDI, so se po zdravljenju pojavila vezavna protitelesa proti VWF po kirurškem posegu; pri njem niso poročali o neželenih učinkih ali odsotnosti hemostatske učinkovitosti. Po zdravljenju z zdravilom VEYVONDI niso ugotovili vezavnih protiteles proti nečistotam, kot so rFurin, beljakovine CHO ali mišji IgG.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O simptomih prevelikega odmerjanja von Willebrandovega faktorja niso poročali. V primeru skrajno visokega odmerjanja se lahko pojavijo tromboembolični dogodki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki: krvni koagulacijski faktorji, von Willebrandov faktor.
Oznaka ATC: B02BD10

Mehanizem delovanja

Zdravilo VEYVONDI je rekombinantni humani von Willebrandov faktor (rVWF). Zdravilo VEYVONDI se obnaša enako kot endogeni von Willebrandov faktor.

Uporaba zdravila VEYVONDI omogoča izboljšanje hemostatskih motenj, ki so prisotne pri bolnikih s pomanjkanjem von Willebrandovega faktorja (von Willebrandova bolezen), na dveh ravneh:

- Zdravilo VEYVONDI ponovno vzpostavi adhezijo trombocitov na žilni subendotelij na mestu poškodbe žile (s tem, ko se veže na matriks žilnega subendotelija (npr. kolagen) in na membrano trombocitov), kar omogoči primarno hemostazo, ki se kaže s skrajšanjem časa krvavitve. Ta učinek se pojavi takoj in znano je, da je v veliki meri odvisen od stopnje polimerizacije proteina.
- Zdravilo VEYVONDI povzroči zakasnjeno izboljšanje povezanega pomanjkanja faktorja VIII. Z intravenskim dajanjem se zdravilo VEYVONDI veže na endogeni faktor VIII (ki ga bolnik tvori normalno) in ga stabilizira ter tako prepreči njegovo hitro razgradnjo. Zato dajanje zdravila VEYVONDI povrne raven FVIII:C na normalno kot sekundarni učinek. Po prvi infuziji se raven FVIII:C v 6 urah dvigne nad 40 % in doseže vrh v 24 urah pri večini bolnikov, odvisno od izhodiščne ravni FVIII:C.

Zdravilo VEYVONDI je faktor rVWF, ki poleg vseh multimerov v plazmi vsebuje zelo velike multimere, saj med izdelavo ni izpostavljen proteolizi z ADAMTS13.

Klinična učinkovitost in varnost

Podatke o klinični varnosti, učinkovitosti in farmakokinetiki so ocenili v 3 zaključenih preskušanjih (070701, 071001 in 071101), v katerih so bili vključeni bolniki z VWB. V kliničnem razvoju je bilo zdravilo VEYVONDI izpostavljenih 92 posameznih preiskovancev (80 posameznih preiskovancev z VWB v študijah 070701, 071001 in 071101 ter 12 preiskovancev s hemofilijo A v študiji 071104).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom VEYVONDI za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje von Willebrandove bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko (FK) zdravila VEYVONDI so ovrednotili v treh kliničnih študijah z določanjem plazemskih koncentracij VWF:RCo, antigena von Willebrandovega faktorja (VWF:Ag) in aktivnosti vezave von Willebrandovega faktorja na kolagen (VWF:CB). V vseh treh študijah so bili preiskovanci ocenjeni v stanju brez krvavitve. Trajno zvišanje ravni FVIII:C so opazili šest ur po enkratni infuziji zdravila VEYVONDI.

V **preglednici 5** je povzeta FK zdravila VEYVONDI po infuzijah 50 i.e./kg VWF:RCo (FK₅₀) ali 80 i.e./kg VWF:RCo (FK₈₀). Povprečno trajanje infundiranja je bilo 16,5 minute (SD ± 3,51 minute) zar 50 i.e./kg (FK₅₀) in 11,8 minute (± 2,86 minute) za 80 i.e./kg VWF:RCo (FK₈₀).

Parameter	Faza 1 FK ₅₀ zdravilo VEYVONDI z oktokogom alfa ^g (študija 070701) povprečje (95-odstotni IZ) SD	Faza 3 FK ₅₀ zdravilo VEYVONDI (študija 071001) povprečje (95-odstotni IZ) SD	Faza 3 FK ₈₀ zdravilo VEYVONDI (študija 071001) povprečje (95-odstotni IZ) SD	Kirurgija FK ₅₀ zdravilo VEYVONDI (študija 071101) povprečje (95-odstotni IZ) 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
IZ ^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/odmerek} ^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[ure], ^b[dl/kg/ure], ^c[(i.e./dl)/(e. VWF:RCo/kg)] ^d[(h*i.e./dl)] ^e[(h*i.e./dl)/(i.e. VWF:RCo/kg)]

^f[uporabljeni so bili testi za VWF:RCo z različnimi občutljivostmi in koncentracijskimi območji: faza 1: samodejni test 0,08–1,50 i.e./ml in občutljivo ročno testiranje 0,01–0,08 i.e./ml; faza 3: samodejni test 0,08–1,50 i.e./ml]

^g To preskušanje je bilo opravljeno z uporabo zdravila ADVATE, rekombinantnega faktorja VIII

Raziskovalna analiza združenih podatkov iz študij 070701 in 071001 je pokazala statistično značilno daljši (na 5-odstotni ravni) povprečni čas zadrževanja, statistično značilno daljšo (na 5-odstotni ravni) končno razpolovno dobo in statistično značilno večjo (na 5-odstotni ravni) vrednost AUC_{0-inf} za VWF:RCo po dajanju zdravila VEYVONDI (50 i.e./kg VWF:RCo) ter po sočasnem dajanju zdravila VEYVONDI in oktokoga alfa (50 i.e./kg VWF:RCo in 38,5 i.e./kg rFVIII) v primerjavi z vrednostmi po dajanju pdVWF in pdFVIII (50 i.e./kg pdVWF:RCo in 38,5 i.e./kg pdFVIII).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskave karcinogenosti, okvar plodnosti in učinkov na razvoj ploda niso bile opravljene. V perfuzijskem modelu človeške placente *ex vivo* je bilo dokazano, da zdravilo VEYVONDI ne prehaja skozi placento.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev citrat
glicin
trehaloza dihidrat
manitol
polisorbat 80

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Klinične študije in študije kompatibilnosti so bile izvedene z dajanjem vonikoga alfa (humanega von Willebrandovega faktorja) z oktokogom alfa (humanim koagulacijskim faktorjem) v isti brizgi. rVWF in rFVIII lahko predhodno zmešate v eni brizgi in tako dosežete ustrezni odmerek (za način dajanja glejte poglavje 4.2). Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za obdobje 3 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja zdravila v odprti embalaži in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer naj čas shranjevanja ne bi bil daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsako pakiranje vsebuje:

- prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume,
- 5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz (klorobutilne) gume,
- en pripomoček za rekonstrukcijo (Mix2Vial).

VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsako pakiranje vsebuje:

- prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume,
- 10 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz (bromobutilne) gume,
- en pripomoček za rekonstrukcijo (Mix2Vial).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna navodila

Preverite datum izteka roka uporabnosti in poskrbite, da sta prašek VEYVONDI in voda za injekcije (vehikel) pred pripravo ogreta na sobno temperaturo. Zdravila ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.

Med rekonstitucijo uporabljajte antiseptično tehniko (čisti pogoji z nizko ravnijo mikroorganizmov) in ravno delovno površino. Umijte si roke in si nadenite čiste rokavice za enkratno uporabo (uporaba rokavic je neobvezna).



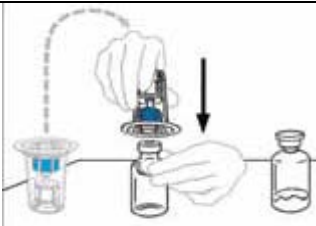
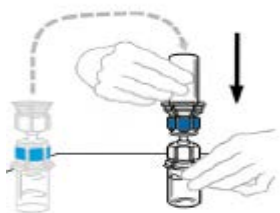
Rekonstituirano zdravilo (po mešanju praška s priloženo vodo) porabite čimprej, najkasneje v treh urah. Rekonstituirano zdravilo lahko hranite največ tri ure pri sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C.



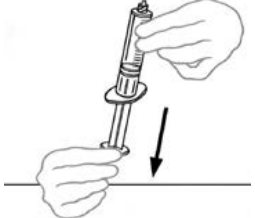

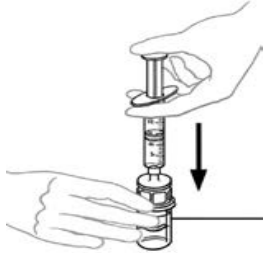
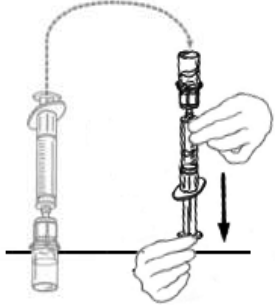
Poskrbite, da se viala s praškom VEYVONDI in sterilizirana voda za injekcije (vehikel) pred pripravo ogrejeta na sobno temperaturo.


Z zdravilom uporabljajte plastične brizge, saj se beljakovine v zdravilu običajno lepijo na površine steklenih brizg.

Vonikoga alfa ne mešajte z drugimi zdravili, razen z rFVIII.

Navodila za rekonstitucijo in uporabo

	Koraki	Slikovni primer
1	Snemite pokrovček s praška VEYVONDI in vialo z vehiklom, da razkrijete osrednji del gumijastih zamaškov.	
2	Oba zamaška razkužite, vsakega z drugim sterilnim alkoholnim tamponom (ali drugo ustrezno sterilno raztopino, ki jo predlaga zdravnik ali center za zdravljenje hemofilije) tako, da z njim nekaj sekund brišete zamašek. Počakajte, da se gumijasti zamašek posuši. Viali položite na ravno površino.	
3	Pakiranje pripomočka Mix2Vial odprite tako, da popolnoma odlepите pokrov, ne da bi se dotaknili notranjosti. Ne jemljite pripomočka Mix2Vial iz ovojnine.	Brez slike
4	Pakiranje s pripomočkom Mix2Vial obrnite na glavo in ga povežite preko zgornjega dela vialo z vehiklom. Uvedite modro plastično konico pripomočka v sredino zamaška vialo z vehiklom tako, da jo odločno potisnete naravnost navzdol. Ovojnino primite na robu in jo snemite s pripomočka Mix2Vial. Ne dotikajte se prozorne plastične konice. Viala z vehiklom je zdaj povezana s pripomočkom Mix2Vial in je pripravljena za priključitev na vialo zdravila VEYVONDI.	
5	Če želite vialo z vehiklom povezati z vialo zdravila VEYVONDI, obrnite vialo vehikla in jo namestite na vrh vialo, ki vsebuje prašek VEYVONDI. Popolnoma uvedite prozorno plastično konico v zamašek vialo z zdravilom VEYVONDI tako, da jo odločno potisnete naravnost navzdol. To morate storiti takoj, da v tekočino ne vstopijo mikroorganizmi. Vakuum bo posesal vehikel v vialo zdravila VEYVONDI. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vehikla. Zdravila ne uporabljajte, če je vakuum popustil in vehikel ne teče v vialo zdravila VEYVONDI.	

6	<p>Nežno in brez prekinitev vrtite priključeni viali oziroma pustite rekonstituirano zdravilo 5 minut, nato pa ga rahlo vrtite, da se prepričate, da se je prašek popolnoma raztopil. Ne stresajte. Stresanje bo negativno vplivalo na zdravilo. Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.</p>	
7	<p>Ločite dva dela pripomočka Mix2Vial tako, da z eno roko primete prozorni plastični del pripomočka Mix2Vial, ki je pritrjen na vialo zdravila VEYVONDI, z drugo roko pa modri plastični del pripomočka Mix2Vial, ki je pritrjen na vialo z vehiklom. Modri plastični del zavrtite v nasprotni smeri vrtenja urnega kazalca in previdno povlecite viali narazen. Ne dotikajte se konca plastičnega priključka na viali zdravila VEYVONDI, ki vsebuje raztopljeno zdravilo. Postavite vialo zdravila VEYVONDI na ravno delovno površino. Zavrzite prazno vialo z vehiklom.</p>	
8	<p>Zrak povlecite v prazno, sterilno plastično brizgo za enkratno uporabo tako, da povlečete bat. Količina zraka mora biti enaka količini rekonstituiranega zdravila VEYVONDI, ki jo boste odvzeli iz viale.</p>	
9	<p>Vialo zdravila VEYVONDI (ki vsebuje rekonstituirano zdravilo) položite na ravno delovno površino. Brizgo namestite na prozorni plastični priključek in jo zavrtite v smeri vrtenja urnega kazalca.</p>	
10	<p>Z eno roko držite vialo in z drugo roko potisnite celotno količino zraka iz brizge v vialo.</p>	
11	<p>Nameščeno brizgo in vialo zdravila VEYVONDI obrnite tako, da je viala na vrhu. Prepričajte se, da je bat brizge pritisnjen. Povlecite zdravilo VEYVONDI v brizgo tako, da počasi povlečete bat.</p>	

12	Ne potiskajte in vlecite raztopine med brizgo in vialo. S tem lahko škodujete zdravilu. Ko ste pripravljeni za infundiranje, snemite brizgo tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri vrtenja urnega kazalca. Brizgo s prostim očesom preglejte za tujke. Raztopina v brizgi mora biti bistra in brez barve. Če opazite kosmiče ali delce, ne uporabljajte raztopine in obvestite svojega zdravnika.	
13	<p>Če potrebujete več kot eno vialo zdravila VEYVONDI za vaš odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brizgo pustite na viali, dokler ne pripravite dodatne viale. • Z uporabo drugega pripomočka Mix2Vial pripravite dodatne viale zdravila VEYVONDI po zgornjih korakih rekonstitucije (2 do 8). 	
14	<p>Vsebino dveh vial lahko povlečete v eno brizgo.</p> <p>OPOMBA: Ko potisnete zrak v drugo vialo zdravila VEYVONDI, ki jo želite združiti v brizgo, obrnite vialo in nameščeno brizgo tako, da je viala na vrhu.</p>	

Navodila za uporabo

Pripravljeno raztopino v brizgi pred uporabo preglejte glede prisotnosti delcev in sprememb barve (raztopina mora biti bistra, brezbarvna in brez delcev). Občasno v viali z zdravilom po rekonstituciji **ostane nekaj kosmičev ali delcev**. Filter, vključen v pripomočku Mix2Vial, popolnoma odstrani te delce. Filtracija ne vpliva na izračune odmerka. **Raztopine v brizgi** ne smete uporabiti, če je zdravilo po filtriranju motno ali vsebuje kosmiče ali delce.

1. Iglo za infundiranje pritrdite na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila VEYVONDI. Zaradi udobja je priporočen infuzijski komplet s krilci (metuljčkom). Iglo usmerite navzgor in odstranite morebitne zračne mehurčke tako, da s prsti narahlo potrkate po brizgi ter počasi in previdno potisnete bat, da odstranite zrak iz brizge in igle.
2. Namestite zažemko in pripravite mesto infundiranja tako, da kožo dobro obrišete s sterilnim alkoholnim tamponom (ali drugo ustrezno sterilno raztopino, ki jo predlaga zdravnik ali center za zdravljenje hemofilije).
3. Uvedite iglo v veno in odstranite zažemko. Počasi infundirajte zdravilo VEYVONDI. Ne infundirajte hitreje kot 4 ml na minuto. Odstranite prazno brizgo. Če vaš odmerek zahteva več brizg, namestite in uporabite vsako dodatno brizgo zdravila VEYVONDI drugo za drugo.

Opomba:

Ne odstranite igle z metuljčkom, dokler ne infundirate vsebine vseh brizg. Ne dotikajte se priključka Luer za povezavo z brizgo.

Če vam je zdravnik predpisal rekombinantni faktor VIII, uporabite rekombinantni faktor VIII v 10 minutah po infuziji zdravila VEYVONDI.

4. Iglo izvlecite iz vene in s sterilno gazo nekaj minut pritiskajte na mesto infundiranja.

Če so potrebne velike količine zdravila VEYVONDI, je mogoče združiti dve viali zdravila VEYVONDI. Vsebino vsakega rekonstituiranega zdravila VEYVONDI lahko povlečete v eno brizgo. Vendar pa v tem primeru prvotno rekonstituirane raztopine zdravila VEYVONDI ne smete dodatno redčiti.

Raztopino počasi intravensko injicirajte (glejte poglavje 4.2) in pazite, da ne presežete hitrosti 4 ml/min.

Na iglo ne nameščajte znova pokrovčka. Iglo, brizgo in prazne viale zdravila VEYVONDI in vehikla pravilno odstranite tako, da jih odložite v posodo za ostre predmete s trdno steno. Teh pripomočkov ne odvrzite med običajne gospodinjske odpadke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
AVSTRILJA

Baxter AG
IndustriestraÙe 67
1221 Dunaj
AVSTRILJA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- mejnik (f na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (650 i.e.)****1. IME ZDRAVILA**

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vonikog alfa (rekombinantni humani von Willebrandov faktor)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 650 i.e. vonikoga alfa, približno 130 i.e./ml po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije
Specifična aktivnost: približno 110 i.e. VWF:RCo/mg beljakovin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom (5 ml), 1 pripomoček Mix2Vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Zdravilo uporabite nemudoma oziroma najpozneje v 3 urah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1298/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

VEYVONDI 650 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (1300 i.e.)****1. IME ZDRAVILA**

VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vonikog alfa (rekombinantni humani von Willebrandov faktor)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 1300 i.e. vonikoga alfa, približno 130 i.e./ml po rekonstituciji z 10 ml vode za injkcije
Specifična aktivnost: približno 110 i.e. VWF:RCo/mg beljakovin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbitat 80 in voda za injkcije.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina: 1 viala s praškom, 1 viala z vehiklom (10 ml), 1 pripomoček Mix2Vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Zdravilo uporabite nemudoma oziroma najpozneje v 3 urah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1298/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

VEYVONDI 1300 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA VIALE S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VEYVONDI 650 i.e. prašek
vonikog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA VIALE S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VEYVONDI 1300 i.e. prašek
vonikog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA VIALE Z VEHIKLOM (5 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo VEYVONDI
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA VIALE Z VEHIKLOM (10 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo VEYVONDI
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vonikog alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo VEYVONDI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VEYVONDI
3. Kako uporabljati zdravilo VEYVONDI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VEYVONDI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo VEYVONDI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo VEYVONDI vsebuje zdravilno učinkovino vonikog alfa, ki je rekombinantni humani von Willebrandov faktor (rVWF). V telesu se obnaša na enak način kot naravni humani von Willebrandov faktor (VWF). VWF je nosilna molekula za koagulacijski faktor VIII in je vključena v strjevanje krvi tako, da prispeva k lepljenju krvnih ploščic na rano in tako pripomore k nastanku krvnega strdka. Pomanjkanje VWF povzroči nagnjenost h krvavitvam.

Zdravilo VEYVONDI se uporablja za zdravljenje in obvladovanje krvavitev ter za preprečevanje krvavitev pri kirurških posegih pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) z diagnozo von Willebrandove bolezni. Uporablja se, če zdravljenje z drugim zdravilom, dezmodpresinom, ni učinkovito ali ne pride v poštev

Von Willebrandova bolezen je prirojena motnja strjevanja krvi, ki jo povzroča pomanjkanje ali nezadostna količina von Willebrandovega faktorja. Pri bolnikih z boleznijo se kri ne strjuje normalno, kar vodi do podaljšanega časa krvavitve. Dajanje von Willebrandovega faktorja (VWF) omogoča zmanjšanje pomanjkanja von Willebrandovega faktorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VEYVONDI

Ne uporabljajte zdravila VEYVONDI

- če ste alergični na vonikog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste alergični na beljakovine miši ali hrčka.

Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila VEYVONDI se posvetujte z zdravnikom.

Obstaja tveganje, da bi lahko pri vas nastopila preobčutljivostna reakcija (huda, nenadna alergijska reakcija) na zdravilo VEYVONDI. Zato vas mora zdravnik poučiti o zgodnjih znakih hudih alergijskih reakcij, med katere sodijo pospešeno bitje srca, izpuščaj, koprivnica, gnojni mehurčki, srbenje po celem telesu, otekanje ustnic in jezika, težave z dihanjem, piskanje v pljučih, tiščanje v prsnem košu, hitro bitje srca, zamašen nos, pordele oči, splošno slabo počutje in omotica. To so lahko zgodnji simptomi preobčutljivostne reakcije. **Če opazite katerega koli izmed teh simptomov, nemudoma prekinite infundiranje in se posvetujte z zdravnikom. Hudi simptomi, med katere sodijo težave z dihanjem in omotica, zahtevajo takojšnje nujno medicinsko zdravljenje.**

Bolniki, pri katerih se pojavijo zaviralci

Med zdravljenjem pri nekaterih bolnikih nastanejo zaviralci (protitelesa) proti VWF. Zaradi teh zaviralcev, zlasti če se pojavijo v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno. Zato vas bodo skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev.

- Če krvavitev pri vas z zdravilom VEYVONDI ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Če VWF ali faktor VIII v vaši plazmi, izmerjena s preiskavo, ki jo naroči zdravnik, ne dosežeta pričakovane ravni za zdravilo VEYVONDI ali če krvavitev ni ustrezno obvladovana, gre morda za posledico pojava protiteles proti VWF ali faktorju VIII. Zdravnik bo stanje preveril. Morda boste za obvladovanje krvavitev potrebovali večji odmerek zdravila VEYVONDI ali faktorja VIII ali celo drugo zdravilo. Brez posveta z zdravnikom ne povečujte skupnega odmerka zdravila VEYVONDI za obvladovanje krvavitev.

Če ste se predhodno zdravili s koncentratu VWF, pridobljenimi iz plazme, je vaš odziv na zdravilo VEYVONDI zaradi obstoječih protiteles lahko zmanjšan. Zdravnik vam bo morda glede na rezultate laboratorijskih preiskav prilagodil odmerek.

Tromboembolija in embolija

Če imate prepoznane klinične ali laboratorijske dejavnike tveganja, obstaja tveganje za nastanek trombotičnih dogodkov, zato vas bo zdravnik spremljal za zgodnje znake tromboze.

Zdravila s FVIII lahko vsebujejo različne količine VWF. Zato mora biti katerokoli zdravilo s FVIII, ki bi ga uporabljali v kombinaciji z zdravilom VEYVONDI, zdravilo z izključno FVIII.

Če ste kdaj imeli težave s krvnimi strdki ali zamašitvijo žil (trombembolični zapleti), morate to nemudoma povedati zdravniku.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila VEYVONDI pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni dovoljena.

Druga zdravila in zdravilo VEYVONDI

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo VEYVONDI vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo VEYVONDI vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 5,2 mg natrija v vsaki viali s 650 i.e. oziroma 10,4 mg natrija v vsaki viali s 1300 i.e.

To je enako 2,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo, ob predpostavki telesne mase 70 kg in odmerku 80 i.e./kg telesne mase.

To je treba upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo VEYVONDI

Zdravljenje z zdravilom VEYVONDI bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami pri obravnavi bolnikov z von Willebrandovo boleznijo.

Zdravnik bo izračunal vaš odmerek zdravila VEYVONDI (v mednarodnih enotah ali i.e.). Odmerek je odvisen od:

- telesne mase,
- mesta krvavitve,
- intenzivnosti krvavitve,
- vašega klinično stanje,
- potrebnega kirurškega posega,
- ravni aktivnosti VWF v krvi po posegu,
- resnosti vaše bolezni.

Zdravnik bo morda opravil pregled krvi, da bo preveril, ali je raven von Willebrandovega faktorja ustrezna. To je zlasti pomembno, če boste imeli večji kirurški poseg.

Zdravljenje krvavitev

Zdravnik bo izračunal odmerek zdravila VEYVONDI, ki je najbolj primeren za vas, kako pogosto in kako dolgo ga morate prejemati.

V primeru manjših krvavitev (npr. krvavitev iz nosu, krvavitev v ustni votlini, čezmerna menstruacija) je začetni odmerek običajno od 40 do 50 i.e./kg, v primeru večjih krvavitev (npr. hude ali neodzivne krvavitve iz nosu, čezmerna menstruacija, krvavitev v prebavilih, travma v osrednjem živčevju, hemartroza ali travmatska krvavitev) pa je začetni odmerek od 50 do 80 i.e./kg. Sledeči odmerki (če so klinično potrebni) znašajo 40 do 50 i.e./kg na vsakih 8 do 24 ur v primeru manjših krvavitev in če je klinično potrebno v primeru večjih krvavitev od 40 do 60 i.e./kg v naslednjih 2 do 3 dneh.

Če imate občutek, da zdravilo VEYVONDI ne učinkuje dovolj, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo opravil preiskave, s katerimi bo preveril, ali je raven von Willebrandovega faktorja ustrezna. Če uporabljate zdravilo VEYVONDI doma, bo zdravnik poskrbel, da boste poučeni, kako zdravilo infundirati in koliko ga morate uporabiti.

Preprečevanje krvavitev pri izbirnih kirurških posegih

Za preprečevanje čezmerne krvavitve bo zdravnik ocenil vrednosti FVIII:C v 3 urah pred kirurškim posegom. Če vaša raven FVIII ni zadostna, lahko prejmete odmerek zdravila VEYVONDI 40–60 i.e./kg 12–24 ur pred začetkom izbirnega kirurškega posega (predoperativni odmerek), da se bodo vaše ravni zvišale na ciljne vrednosti (0,4 i.e./ml za manjše in vsaj 0,8 i.e./ml za večje kirurške posege). V 1 uri pred kirurškim posegom boste prejeli odmerek zdravila VEYVONDI na podlagi ocene 3 ure pred kirurškim posegom. Odmerek je odvisen od bolnikovih ravni VWF in FVIII ter vrste in resnosti predvidene krvavitve.

Kako uporabljati zdravilo VEYVONDI

Zdravilo VEYVONDI vam običajno v veno (intravensko) infundira zdravnik ali medicinska sestra. Podrobna navodila za rekonstitucijo in uporabo so navedena na koncu tega navodila za uporabo.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporaba zdravila VEYVONDI pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni dovoljena.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila VEYVONDI, kot bi smeli

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če ste infundirali večji odmerek zdravila VEYVONDI, kot je priporočeno, se čimprej posvetujte z zdravnikom. V primeru nenamerne velikega odmerka se lahko pojavi tveganje za nastanek krvnih strdkov (tromboze).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo VEYVONDI

- Ne infundirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Naslednji odmerek infundirajte po razporedu in nadaljujte po navodilu zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo VEYVONDI

Uporabe zdravila VEYVONDI ne smete prekiniti brez posvetovanja z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo VEYVONDI.

Če opazite katerega koli izmed naslednjih zgodnjih simptomov hudih alergijskih reakcij, **prekinite infundiranje in se nemudoma posvetujte z zdravnikom**:

- izpuščaj ali koprivnica, srbenje po celem telesu,
- tiščanje v grlu, bolečine v prsnem košu ali tiščanje v prsnem košu,
- težave z dihanjem, omotica, pospešen srčni utrip,
- omotica, siljenje na bruhanje ali omedlevisa.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila VEYVONDI in ki se lahko pojavijo pogosto (pri 1 od 10 bolnikov), so: siljenje na bruhanje, bruhanje, mravljinčenje ali pekoč občutek na mestu infundiranja, nelagodje v prsnem košu, omotica, vrtoglavica, krvni strdki, navali vročine, srbenje, visok krvni tlak, trzanje mišic, nenavaden okus in zvišan srčni utrip.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila VEYVONDI

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Vialo shranjujte pri temperaturah do 30 °C.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

- Raztopine po pripravi ne shranjujte v hladilniku.
- Rekonstituirano zdravilo uporabite v 3 urah, da se izognete tveganju mikrobne kontaminacije, ker ne vsebuje konzervansov.
- To zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino na primeren način zavržite.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo VEYVONDI

Zdravilna učinkovina je vonikog alfa (rekombinantni humani von Willebrandov faktor):

VEYVONDI 650 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsaka viala s praškom vsebuje nominalno 650 mednarodnih enot (i.e.) vonikoga alfa.

Po rekonstituciji s 5 ml vehikla zdravilo VEYVONDI vsebuje približno 130 i.e./ ml vonikoga alfa.

VEYVONDI 1300 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsaka viala s praškom vsebuje nominalno 1300 mednarodnih enot (i.e.) vonikoga alfa.

Po rekonstituciji z 10 ml vehikla zdravilo VEYVONDI vsebuje približno 130 i.e./ ml vonikoga alfa.

Druge sestavine zdravila so:

- natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.
- Glejte poglavje 2 „Zdravilo VEYVONDI vsebuje natrij“.

Izgled zdravila VEYVONDI in vsebina pakiranja

Zdravilo VEYVONDI je bel do belkast prašek. Ko ga po rekonstituciji povlečete v brizgo, je raztopina bistra, na izgled brezbarvna in brez kosmičev ali tujkov.

Vsako pakiranje zdravila VEYVONDI 650 i.e. vsebuje:

- prašek v stekleni viali z zamaškom iz gume
- 5 ml vehikla v stekleni viali z zamaškom iz gume
- en pripomoček za rekonstrukcijo (Mix2Vial)

Vsako pakiranje zdravila VEYVONDI 1300 IU vsebuje:

- prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume
- 10 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz gume (bromobutilne)
- en pripomoček za rekonstrukcijo (Mix2Vial)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestraße 67
 1221 Dunaj
 Avstrija
 Tel: +44(0)1256 894 959
 e-pošta: medinfoEMEA@shire.com

Izdelovalec

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 1221 Dunaj
 Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za pripravo in uporabo

Splošna navodila

Preverite datum izteka roka uporabnosti in poskrbite, da sta prašek VEYVONDI in voda za injekcije (vehikel) pred pripravo ogreta na sobno temperaturo. Zdravila ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na označevanju in škatli.

Med rekonstitucijo uporabljajte antiseptično tehniko (čisti pogoji z nizko ravnijo mikroorganizmov) in ravno delovno površino. Umijte si roke in si nadenite čiste rokavice za enkratno uporabo (uporaba rokavic je neobvezna).

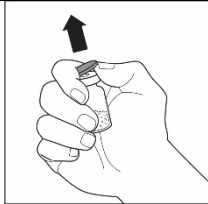

Rekonstituirano zdravilo (po mešanju praška s priloženo vodo) porabite čimprej, najkasneje v treh urah. Rekonstituirano zdravilo lahko hranite največ tri ure pri sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C. Rekonstituiranega zdravila ne shranjujte v hladilniku. Zdravilo zavrzite po treh urah.

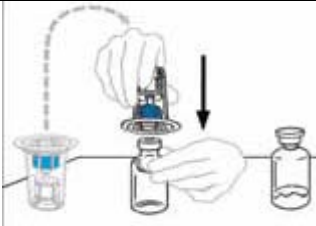
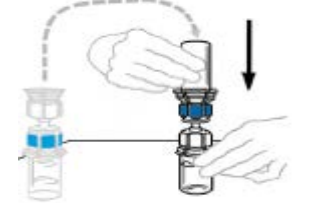


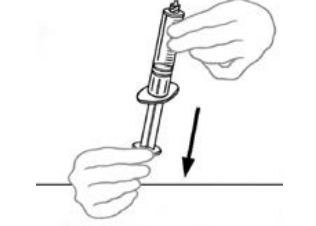

Poskrbite, da se viala s praškom VEYVONDI in sterilizirana voda za injekcije (vehikel) pred pripravo ogrejeta na sobno temperaturo.

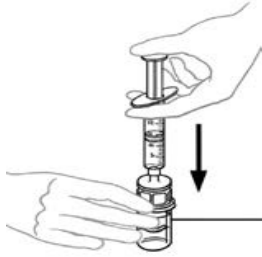
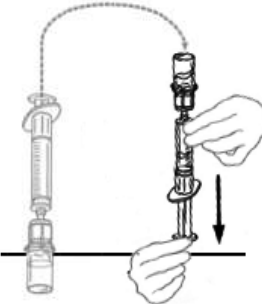

Z zdravilom uporabljajte plastične brizge, saj se beljakovine v zdravilu običajno lepijo na površine steklenih brizg.

Zdravila VEYVONDI se ne sme mešati z drugimi zdravili (razen z rFVIII).

Navodila za rekonstitucijo

	Koraki	Slikovni primer
1	Snemite pokrovček s praška VEYVONDI in vialo z vehiklom, da razkrijete osrednji del gumijastih zamaškov.	
2	Oba zamaška razkužite vsakega z drugim sterilnim alkoholnim tamponom (ali drugo ustrežno sterilno raztopino, ki jo predlaga zdravnik ali center za zdravljenje hemofilije) tako, da z njim nekaj sekund brišete zamašek, ki ga pustite, da se posuši. Viali položite na ravno površino.	
3	Pakiranje pripomočka Mix2Vial odprite tako, da popolnoma odlepите pokrov, ne da bi se dotaknili notranjosti. Ne jemljite pripomočka Mix2Vial iz ovojnine.	Brez slike

4	<p>Pakiranje s pripomočkom Mix2Vial obrnite na glavo in ga poveznite preko zgornjega dela vial z vehiklom. Uvedite modro plastično konico pripomočka v sredino zamaška vial z vehiklom tako, da jo odločno potisnete naravnost navzdol. Ovojnino primite na robu in jo snemite s pripomočka Mix2Vial. Ne dotikajte se prozorne plastične konice. Viala z vehiklom je zdaj povezana s pripomočkom Mix2Vial in je pripravljena za priključitev na vialo zdravila VEYVONDI.</p>	
5	<p>Če želite vialo z vehiklom povezati z vialo zdravila VEYVONDI, obrnite vialo vehikla in jo namestite na vrh vial, ki vsebuje koncentrat VEYVONDI. Popolnoma uvedite prozorno plastično konico v zamašek vial z zdravilom VEYVONDI tako, da jo odločno potisnete naravnost navzdol. To morate storiti takoj, da v tekočino ne vstopijo mikroorganizmi. Vakuum bo posesal vehikel v vialo zdravila VEYVONDI. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vehikla. Zdravila ne uporabljajte, če je vakuum popustil in vehikel ne teče v vialo zdravila VEYVONDI.</p>	
6	<p>Nežno in brez prekinitev vrtite priključeni viali oziroma pustite rekonstituirano zdravilo 5 minut, nato pa ga rahlo vrtite, da se prepričate, da se je prašek popolnoma raztopil. Ne stresajte. Stresanje bo negativno vplivalo na zdravilo. Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.</p>	
7	<p>Ločite dva dela pripomočka Mix2Vial tako, da z eno roko primete prozorni plastični del pripomočka Mix2Vial, ki je pritrjen na vialo zdravila VEYVONDI, z drugo roko pa modri plastični del pripomočka Mix2Vial, ki je pritrjen na vialo z vehiklom. Modri plastični del zavrtite v nasprotni smeri vrtenja urnega kazalca in previdno povlecite viali narazen. Ne dotikajte se konca plastičnega priključka na viali zdravila VEYVONDI, ki vsebuje raztopljeno zdravilo. Postavite vialo zdravila VEYVONDI na ravno delovno površino. Zavrzite prazno vialo z vehiklom.</p>	
8	<p>Zrak povlecite v prazno, sterilno plastično brizgo za enkratno uporabo tako, da povlečete bat. Količina zraka mora biti enaka količini rekonstituiranega zdravila VEYVONDI, ki jo boste odvzeli iz vial.</p>	
9	<p>Vialo zdravila VEYVONDI (ki vsebuje raztopljeno zdravilo) položite na ravno delovno površino, priključite brizgo na prozorni plastični konektor tako, da brizgo namestite in zavrtite v smeri vrtenja urnega kazalca.</p>	

10	Z eno roko držite vialo in z drugo roko potisnite celotno količino zraka iz brizge v vialo.	
11	Nameščeno brizgo in vialo zdravila VEYVONDI obrnite tako, da je viala na vrhu. Prepričajte se, da je bat brizge pritisnjen. Povlecite zdravilo VEYVONDI v brizgo tako, da počasi povlečete bat.	
12	Ne potiskajte in vlecite raztopine med brizgo in vialo. S tem lahko škodujete zdravilu. Ko ste pripravljeni za infundiranje, snemite brizgo tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca. Brizgo s prostim očesom preglejte za tujke. Raztopina v brizgi mora biti bistra. Če opazite kosmiče ali delce, ne uporabljajte raztopine in obvestite svojega zdravnika.	
13	Če potrebujete več kot eno vialo zdravila VEYVONDI za vaš odmerek: <ul style="list-style-type: none"> • Brizgo pustite na viali, dokler ne pripravite dodatne viale. • Z uporabo drugega pripomočka Mix2Vial za vsako vialo pripravite dodatno vialo zdravila VEYVONDI po zgornjih korakih rekonstitucije (2 do 8). 	
14	Vsebino dveh vial lahko povlečete v eno brizgo. OPOMBA: Ko potisnete zrak v drugo vialo zdravila VEYVONDI, ki jo želite združiti v brizgo, namestite vialo in nameščeno brizgo tako, da je viala na vrhu.	

Navodila za uporabo

Pripravljeno raztopino v brizgi pred uporabo preglejte glede prisotnosti delcev in sprememb barve (raztopina mora biti bistra, brezbarvna in brez delcev). Občasno v viali z zdravilom po rekonstituciji ostane **nekaj kosmičev ali delcev**. Filter v pripomočku Mix2Vial popolnoma odstrani te delce. Filtracija ne vpliva na izračune odmerka. **Raztopine v brizgi** ne smete uporabiti, če je zdravilo po filtriranju motno ali vsebuje kosmiče ali delce.

1. Iglo za infundiranje pritrdite na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila VEYVONDI. Zaradi udobja je priporočen infuzijski komplet s krilci (metuljčkom). Iglo usmerite navzgor in odstranite morebitne zračne mehurčke tako, da s prsti narahlo potrkate po brizgi ter počasi in previdno potisnete bat, da odstranite zrak iz brizge in igle.
2. Namestite zažemko in pripravite mesto infundiranja tako, da kožo dobro obrišete s sterilnim alkoholnim tamponom (ali drugo ustrezno sterilno raztopino, ki jo predlaga zdravnik ali center za zdravljenje hemofilije).
3. Uvedite iglo v veno in odstranite zažemko. Počasi infundirajte zdravilo VEYVONDI. Ne infundirajte hitreje kot 4 ml na minuto. Odstranite prazno brizgo. Če vaš odmerek zahteva

več brizg, namestite in uporabite vsako dodatno brizgo zdravila VEYVONDI drugo za drugo.

Opomba:

Ne odstranite igle z metuljčkom, dokler ne infundirate vsebine vseh brizg. Ne dotikajte se priključka Luer za povezavo z brizgo.

Če vam je zdravnik predpisal rekombinantni faktor VIII, uporabite rekombinantni faktor VIII v 10 minutah po infuziji zdravila VEYVONDI.

4. Iglo izvlecite iz vene in s sterilno gazo nekaj minut pritiskajte na mesto infundiranja.

Če so potrebne velike količine zdravila VEYVONDI, je mogoče združiti dve viali zdravila VEYVONDI. Vsebino vsakega rekonstituiranega zdravila VEYVONDI lahko povlečete v eno brizgo. Vendar pa v tem primeru prvotno rekonstituirane raztopine zdravila ne smete dodatno redčiti.

Na iglo ne nameščajte znova pokrovčka. Iglo, brizgo in prazne vialo zdravila VEYVONDI in vehikla pravilno odstranite tako, da jih odložite v posodo za ostre predmete s trdno steno. Teh pripomočkov ne odvrzite med običajne gospodinjske odpadke.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje krvavitev (zdravljenje po potrebi)

Odmerjanje in pogostnost je treba po klinični presoji prilagoditi posamezniku glede na resnost krvavitve, mesto krvavitve, bolnikovo anamnezo in spremljanje rezultatov ustreznih kliničnih in laboratorijskih meritev (ravni VWF:RCo in FVIII:C).

Začetek zdravljenja

Za obvladovanje krvavitev je treba zdravilo VEYVONDI dati z rekombinantnim faktorjem VIII, če so ravni FVIII:C < 40 % ali niso znane. Odmerek rFVIII je treba izračunati glede na razliko med izhodiščno ravni FVIII:C v plazmi in želeno najvišjo ravni FVIII:C ter ob upoštevanju približnega srednjega izkoristka 0,02 (i.e./ml)/(i.e./kg), da se doseže ustrezno koncentracijo FVIII:C v plazmi. Treba je dati celoten odmerek zdravila VEYVONDI, ki mu v 10 minutah sledi rFVIII.

Izračun odmerka

Odmerek zdravila VEYVONDI [i.e.] = odmerek [i.e./kg] x telesna masa [kg]

Naslednje infuzije

Naslednji odmerek 40 i.e. do 60 i.e./kg zdravila VEYVONDI je treba infundirati vsakih 8 do 24 ur v skladu z razponi odmerjanja v preglednici 1 ali dokler je klinično primerno. Pri večjih krvavitvah vzdržujte najnižje ravni VWF:RCo višje od 50 % toliko časa, kolikor je to potrebno.

Preglednica 1
Priporočila za odmerjanje za zdravljenje manjših in večjih krvavitev

Krvavitev	Začetni odmerek ^a (i.e. VWF:RCo/kg telesne mase)	Naslednji odmerek
Manjša (npr. epistaksa, krvavitev v ustni votlini, menoragija)	od 40 do 50 i.e./kg	od 40 do 50 i.e./kg vsakih 8 do 24 ur (ali dokler je klinično primerno)
Večja ^b (npr. huda ali refraktarna epistaksa, menoragija, krvavitev v prebavilih, poškodba v osrednjem živčnem sistemu, hemartroza ali travmatska krvavitev)	od 50 do 80 i.e./kg	od 40 do 60 i.e./kg vsakih 8 do 24 ur približno 2–3 dni (ali dokler je klinično primerno)

^aČe se daje rFVIII, glejte navodilo za rekonstitucijo in uporabo v navodilu za uporabo zdravila z rFVIII.

^bKrvavitev se lahko šteje za večjo, če je transfuzija rdečih krvnih celic potrebna ali potencialno indicirana ali če se krvavitev pojavi na kritičnem anatomskem mestu (npr. krvavitev v glavi ali prebavilih).

Preprečevanje krvavitev in zdravljenje v primeru načrtovanega kirurškega posega

Ocenite raven FVIII:C pred začetkom vsakega kirurškega posega. Priporočena ciljna raven je 0,4 i.e./ml pri manjših in oralnih kirurških posegih in 0,8 i.e./ml pri večjih kirurških posegih.

Za zagotavljanje predoperativnih endogenih ravni FVIII (vsaj 0,4 i.e./ml pri manjših in oralnih kirurških posegih in 0,8 i.e./ml pri večjih kirurških posegih) se lahko uporabi odmerek zdravila VEYVONDI 40–60 i.e./kg 12–24 ur pred začetkom izbirnega kirurškega posega (predoperativni odmerek). V 1 uri pred kirurškim posegom morajo bolniki prejeti odmerek zdravila VEYVONDI na podlagi ocene 3 ure pred kirurškim posegom. Odmerek je odvisen od bolnikovih ravni VWF in FVIII ter vrste in resnosti krvavitve.

Če ravni FVIII:C niso v priporočljivem ciljnem območju, se mora odmerek zdravila VEYVONDI samega dati 1 uro pred posegom. Če ravni FVIII:C niso v priporočljivem ciljnem območju, moramo vonikog alfa dati skupaj z rFVIII, da zvišamo ravni VWF:RCo in FVIII:C. Glejte priporočljive ciljne ravni FVIII:C v **preglednici 2**.

Preglednica 2

Ciljne ravni VWF:RCo in FVIII:C

Priporočene ciljne najvišje ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi, ki jih je treba doseči pred kirurškim posegom, da se prepreči čezmerno krvavitev med posegom in po njem

Vrsta kirurškega posega	Ciljna najvišja raven VWF:RCo v plazmi	Ciljna najvišja raven FVIII:C v plazmi ^a	Izračun odmerka rVWF (uporabiti v 1 uri pred kirurškim posegom) (potrebna količina i.e. VWF: RCo)
Manjši	0,5–0,6 i.e./ml	0,4–0,5 i.e./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{TM (kg)}/\text{IR}^c$
Večji	1 i.e./ml	0,80–1 i.e./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{TM (kg)}/\text{IR}^c$

^a Dodatni odmerki rFVIII bodo morda potrebni za doseganje priporočene ciljne najvišje ravni FVIII:C v plazmi. Navodila za odmerjanje morajo temeljiti na IR.

^b Δ = Ciljna najvišja raven VWF:RCo v plazmi – izhodiščna raven VWF:RCo v plazmi

^c IR = postopna povrnitev aktivnosti (incremental recovery), kot je izmerjena pri preiskovancu. Če IR ni na voljo, predpostavimo vrednost IR 0,02 i.e./ml na i.e./kg.

Med kirurškim posegom in po njem

Po začetku kirurškega posega moramo spremljati ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi ter shemo med- in pooperativnega nadomeščanja prilagoditi posameznemu bolniku glede na rezultate FK, intenzivnost in trajanje hemostatskega problema ter standarda oskrbe v ustanovi. Na splošno mora biti pogostnost odmerjanja zdravila VEYVONDI za pooperativno nadomeščanje od dvakrat na dan do na vsakih 48 ur. Glejte priporočila glede nadaljnjih vzdrževalnih odmerkov v preglednici 3.

Preglednica 3

Priporočene ciljne ravni VWF:RCo in FVIII:C v plazmi in najkrajše trajanje zdravljenja pri nadaljnjih vzdrževalnih odmerkih za preprečevanje čezmerne krvavitve po kirurškem posegu

Vrsta kirurškega posega	Ciljna najnižja raven FVIII:C v plazmi		Ciljna najnižja raven FVIII:C v plazmi		Najkrajše trajanje zdravljenja	Pogostnost odmerjanja
	Do 72 ur po kirurškem posegu	Po 72 urah po kirurškem posegu	Do 72 ur po kirurškem posegu	Po 72 urah po kirurškem posegu		
Manjši	\geq 0,30 i.e./ml	-	$>$ 0,40 i.e./ml	-	48 ur	Vsakah 12–24 ur/vsak drugi dan
Večji	$>$ 0,50 i.e./ml	$>$ 0,30 i.e./ml	$>$ 0,50 i.e./ml	$>$ 0,40 i.e./ml	72 ur	Vsakah 12–24 ur/vsak drugi dan

Ime in serijska številka zdravila

Zelo priporočljivo je, da se vsakič, ko bolnik prejme zdravilo VEYVONDI, zabeleži ime in serijska številka zdravila, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo zdravila.