

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 650 međunarodnih jedinica (IU) vonikoga alfa.
Nakon rekonstitucije s 5 ml priloženog otapala, VEYVONDI sadrži oko 130 IU/ml vonikoga alfa.

VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 1300 međunarodnih jedinica (IU) vonikoga alfa.
Nakon rekonstitucije s 10 ml priloženog otapala, VEYVONDI sadrži oko 130 IU/ml vonikoga alfa.

Specifična aktivnost lijeka VEYVONDI je otprilike 110 IU VWF:RCo/mg proteina.
Potentnost VWF-a (IU) mjeri se pomoću testa za aktivnost kofaktora ristocetina (VWF:RCo) prema Europskoj farmakopeji. Aktivnost kofaktora ristocetina za rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor utvrđena je prema međunarodnom standardu za koncentrat von Willebrandovog faktora (WHO).

Vonikog alfa je pročišćen rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor (rVWF). Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA (rDNA) u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) bez dodavanja bilo kakvih egzogenih proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Lijek sadrži rekombinantni ljudski koagulacijski VIII samo u tragovima ($\leq 0,01$ IU FVIII / IU VWF:RCo) kako je određeno pomoću kromogenog testa za faktor VIII (FVIII) prema Europskoj farmakopeji.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica praška od 650 IU sadrži 5,2 mg natrija.
Jedna bočica praška od 1300 IU sadrži 10,4 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak
Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa i liječenje krvarenja ili krvarenja u slučaju kirurškog zahvata u odraslih (u dobi od 18 i više godina) s von Willebrandovom bolešću (VWD) kada liječenje samo desmopresinom (DDAVP) nije učinkovito ili je kontraindicirano.

VEYVONDI se ne smije koristiti u liječenju hemofilije A.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje von Willebrandove bolesti (VWD) treba provoditi pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju hemostatskih poremećaja.

Doziranje

Doza i učestalost primjene moraju se odrediti na temelju kliničke procjene i na temelju tjelesne težine bolesnika, vrsti i težini epizode krvarenja / kirurške intervencije i na temelju praćenja odgovarajućih kliničkih i laboratorijskih parametara. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premalenom ili prekomjernom težinom.

Općenito, 1 IU/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonikog alfa) povećava razinu VWF:RCo u plazmi za 0,02 IU/ml (2%).

Hemostaza se ne može osigurati dok koagulacijska aktivnost faktora VIII (FVIII:C) ne dosegne najmanje 0,4 IU/ml ($\geq 40\%$ normalne aktivnosti). Ovisno o bolesnikovim početnim razinama FVIII:C, jedna infuzija rVWF-a će, kod većine bolesnika, dovesti do povećanja iznad 40% u endogenoj aktivnosti FVIII:C u roku od 6 sati te će rezultirati održavanjem te razine do 72 sata nakon infuzije. Doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom statusu bolesnika, vrsti i težini krvarenja i razinama VWF:RCo i FVIII:C. Ako je bolesnikova početna razina FVIII:C u plazmi $< 40\%$ ili je nepoznata te u svim situacijama kada je potrebno postići brzu korekciju hemostaze, kao što je liječenje akutnog krvarenja, teška trauma ili hitni kirurški zahvat, nužno je primijeniti lijek s rekombinantnim faktorom VIII s prvom infuzijom lijeka VEYVONDI, kako bi se postigla hemostatska razina FVIII:C u plazmi.

No, ako hitno povišenje FVIII:C nije potrebno ili ako je početna razina FVIII:C dovoljna za osiguranje hemostaze, liječnik može donijeti odluku o izostavljanju istodobne primjene rFVIII pri prvoj infuziji lijeka VEYVONDI.

U slučaju velikog krvarenja ili većih operacija koje zahtijevaju opetovane, česte infuzije, preporučuje se praćenje razina FVIII:C kako bi se odlučilo je li rFVIII potreban za naknadne infuzije kako bi se izbjeglo pretjerano povišenje razina FVIII:C.

Liječenje epizoda krvarenja (liječenje prema potrebi)

Početak liječenja

Prva doza lijeka VEYVONDI treba biti 40 do 80 IU/kg tjelesne mase. Potrebno je postići nadomjesne razine od VWF:RCo $> 0,6$ IU/ml (60%) i FVIII:C $> 0,4$ IU/ml (40%). Upute za doziranje za liječenje manjih i većih krvarenja navedene su u tablici 1.

VEYVONDI treba primijeniti s rekombinantnim faktorom VIII ako su razine FVIII:C $< 40\%$ ili su nepoznate, kako bi se kontroliralo krvarenje. Doza rFVIII treba se izračunati prema razlici između početne razine FVIII:C u plazmi bolesnika i željene vršne razine FVIII:C kako bi se ostvarila odgovarajuća razina FVIII:C u plazmi na temelju približne srednje vrijednosti oporavka od 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Cijela doza lijeka VEYVONDI treba se primijeniti, a potom u roku od 10 minuta treba primijeniti rFVIII.

Izračun doze

Doza lijeka VEYVONDI [IU] = doza [IU/kg] x tjelesna težina [kg]

Naknadne infuzije

Naknadnu dozu od 40 IU do 60 IU/kg lijeka VEYVONDI treba infuzijom primijeniti svakih 8 do 24 sata prema rasponima doze iz tablice 1 ili dok god je to klinički primjereno. Pri epizodama većeg krvarenja, održavajte najniže razine VWF:RCo veće od 50% dok god je to klinički potrebno.

Na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja, nakon nadomjestka VWF, razine endogenog FVIII ostat će normalne ili gotovo normalne sve dok se VEYVONDI nastavi primjenjivati.

Tablica 1: Preporuke za doziranje pri liječenju manjih i većih krvarenja

Krvarenje	Početna doza ^a (IU VWF:RCo/kg tjelesne mase)	Naknadna doza
Manje (npr. epistaksa, krvarenje usne šupljine, menoragija)	40 do 50 IU/kg	40 do 50 IU/kg svakih 8 do 24 sata (ili dok god se smatra klinički potrebnim)
Veće^b (npr. teška ili refraktorna epistaksa, menoragija, gastrointestinalno krvarenje, trauma središnjeg živčanog sustava, hemartroza ili traumatsko krvarenje)	50 do 80 IU/kg	40 do 60 IU/kg svakih 8 do 24 sata oko 2 – 3 dana (ili dok god se smatra klinički potrebnim)

^a Ako se rFVIII primjenjuje, pogledati rFVIII uputu o rekonstituciji i primjeni lijeka.

^b Krvarenje se može smatrati velikim ako je potrebna transfuzija crvenih krvnih stanica ili je potencijalno indicirana ili ako se krvarenje javlja na kritičnim anatomskim mjestima (npr. intrakranijalno ili gastrointestinalno krvarenje).

Sprječavanje krvarenja/hemoragije i liječenje u slučaju elektivnog kirurškog zahvata

Prije kirurškog zahvata

U bolesnika s neodgovarajućim razinama FVIII, doza od 40 do 60 IU/kg lijeka VEYVONDI treba se primijeniti 12 do 24 sata prije početka elektivnog kirurškog zahvata (predoperativna doza) kako bi se osigurala preoperativne razine endogenog FVIII ili barem 0,4 IU/ml za manji i najmanje 0,8 IU/ml za veći kirurški zahvat.

Za sprečavanje prekomjernog krvarenja u slučaju elektivnog kirurškog zahvata unutar 3 sata prije započinjanja bilo kojeg kirurškog zahvata treba procijeniti razine FVIII:C. Ako su razine FVIII:C pri preporučenoj minimalnoj ciljanoj razini od:

- barem 0,4 IU/ml za manje i oralne kirurške zahvate i
- barem 0,8 IU/ml za veliki kirurški zahvat,

dozu samog lijeka VEYVONDI treba primijeniti u roku od 1 sata prije zahvata.

Ako razine FVIII:C nisu pri preporučenim ciljnim razinama, rFVIII treba primijeniti kao dodatak vonikogu alfa kako bi se povisile razine VWF:RCo i FVIII:C, unutar 1 sat prije postupka. Pogledajte tablicu 2 za preporučene ciljne doze FVIII:C. Doza ovisi o VWF i FVIII razinama pacijenta, vrsti i težini očekivanog krvarenja.

Tablica 2: Preporučene ciljne vršne plazmatske razine VWF:RCo i FVIII:C koje treba postići prije kirurškog zahvata za sprečavanje prekomjernog krvarenja tijekom i nakon kirurškog zahvata

Vrsta kirurškog zahvata	Ciljna vršna razina VWF:RCo u plazmi	Ciljna vršna razina FVIII:C u plazmi ^a	Izračun doze rVWF (koju treba primijeniti unutar 1 sata prije kirurškog zahvata) (potrebne IU VWF:RCo)
Manje	0,50 – 0,60 IU/ml	0,40 – 0,50 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$
Veće	1 IU/ml	0,80 – 1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$

^a Možda će biti potreban dodatni rFVIII za postizanje preporučenih ciljnih vršnih razina FVIII:C u plazmi.

Smjernice za doziranje trebaju se temeljiti na IR-u.

^b Δ = Ciljna vršna razina VWF:RCo u plazmi – početna razina VWF:RCo u plazmi

^c IR = prirast po jedinici doze (engl. *Incremental Recovery*) izmjeren u ispitnika. Ako IR nije dostupan, uzmite IR od 0,02 IU/ml po IU/kg.

Tijekom i nakon kirurškog zahvata

Nakon započinjanja kirurškog zahvata, razine VWF:RCo i FVIII:C u plazmi trebaju se pratiti, potrebno je individualizirati intraoperativni i postoperativni režim nadoknade u skladu s farmakokinetičkim (PK) rezultatima, intenzitetom i trajanjem hemostatskog izazova i standardnom skrbi ustanove. Općenito, učestalost doziranja lijeka VEYVONDI za postoperativnu nadoknadu treba biti u rasponu od dva puta dnevno do svakih 48 sati. Pogledajte tablicu 3 s preporukama za terapiju naknadnim dozama održavanja.

Tablica 3: Preporučene najniže ciljne razine VWF:RCo i FVIII:C u plazmi i minimalno trajanje liječenja za naknadne doze održavanja za prevenciju prekomjernog krvarenja nakon kirurškog zahvata

Vrsta kirurškog zahvata	VWF:RCo Ciljna najniža razina u plazmi		FVIII:C Ciljna najniža razina u plazmi		Minimalno trajanje liječenja	Učestalost doziranja
	Do 72 sata nakon kirurškog zahvata	Poslije 72 sata nakon kirurškog zahvata	Do 72 sata nakon kirurškog zahvata	Poslije 72 sata nakon kirurškog zahvata		
Manje	$\geq 0,30$ IU/ml	-	$> 0,40$ IU/ml	-	48 sati	Svakih 12 – 24 h / svaki drugi dan
Veće	$> 0,50$ IU/ml	$> 0,30$ IU/ml	$> 0,50$ IU/ml	$> 0,40$ IU/ml	72 sata	Svakih 12 – 24 h / svaki drugi dan

Profilaktičko liječenje

Za započinjanje dugoročne profilakse protiv krvarenja u bolesnika s VWD-om potrebno je razmotriti dozu od 40 do 60 IU/kg lijeka VEYVONDI primijenjenu dva puta tjedno. Ovisno o stanju bolesnika i kliničkom odgovoru, uključujući probojna krvarenja, možda će biti potrebna viša doza (ne viša od 80 IU/kg) i/ili povećana učestalost primjene doze (do tri puta tjedno).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka VEYVONDI u djece dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

VEYVONDI je za intravensku primjenu.
Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati prije primjene.

Primjena treba biti dovoljno spora da bi se osigurala udobnost bolesnika, do najviše 4 ml/min. Bolesnika treba pratiti kako bi se uočila pojava svake rane reakcije. U slučaju pojave bilo kakve reakcije, primjerice tahikardije, koja može biti povezana s primjenom lijeka, treba smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju u skladu s kliničkim stanjem bolesnika.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznate alergijske reakcije na bjelančevine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika s aktivnim krvarenjem preporučuje se istovremena primjena FVIII s lijekom VEYVONDI kao prva linija terapije i ovisno o razinama aktivnosti FVIII (vidjeti dio 4.2).

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Javile su se reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju). Bolesnike i/ili njihove skrbnike treba informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koje uključuju, između ostalog, tahikardiju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju i/ili akutni respiratorni distres, hipotenziju, generaliziranu urtikariju, pruritus, rinokonjunktivitis, angioedem, letargiju, mučninu, povraćanje, paresteziju, nemir, a mogu napredovati u anafilaktički šok. U slučaju šoka, potrebno je provesti standardnu medicinsku terapiju šoka.

Bolesnike je potrebno pomno pratiti i pažljivo promatrati radi bilo kakvih simptoma tijekom razdoblja infuzije. U slučaju pojave znakova i simptoma teške alergijske reakcije, odmah prekinite primjenu lijeka VEYVONDI i pružite odgovarajuće suportivne mjere.

Na raspolaganju treba biti primjerena medicinska terapija i sredstva za hitnu primjenu u slučaju potencijalne anafilaktičke reakcije, posebno za bolesnike s anamnezom alergijskih reakcija.

VEYVONDI u tragovima sadrži mišji imunoglobulin G i proteine hrčka (manje ili jednako 2 ng/IU lijeka VEYVONDI). Bolesnici liječeni ovim lijekom mogu razviti reakcije preosjetljivosti na te proteine sisavaca koji nisu ljudskog podrijetla. VEYVONDI u tragovima sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII.

Tromboza i embolija

Postoji opasnost od pojave trombotskih događaja, posebno u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim čimbenicima rizika za trombozu, uključujući niske razine ADAMTS13. Stoga rizične bolesnike treba pratiti kako bi se uočila pojava ranih znakova tromboze te je potrebno uvesti mjere za profilaksu tromboembolije u skladu s važećim preporukama i standardnom skrbi.

U bolesnika kojima je potrebna učestala doza lijeka VEYVONDI u kombinaciji s rekombinantnim faktorom VIII, potrebno je pratiti plazmatsku razinu FVIII:C aktivnosti kako bi se izbjegla neprekinuta prekomjerna razina FVIII:C u plazmi koja može povećati rizik od trombotskih događaja. Svaki lijek koji sadrži FVIII, a koji se primjenjuje u kombinaciji s lijekom VEYVONDI treba biti čist FVIII lijek. Kombinacija s lijekom FVIII koji sadrži VWF predstavljala bi dodatni rizik trombotskih događaja.

Neutralizirajuća antitijela (inhibitori)

Bolesnici s VWD-om, posebno tipa 3, mogu razviti neutralizirajuća antitijela (inhibitore) na von Willebrandov faktor. Ako se ne postigne očekivana razina (VWF:RCo) u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti odgovarajuće ispitivanje kako bi se utvrdilo je li prisutan inhibitor von Willebrandova faktora. U bolesnika s visokim razinama neutralizirajućih antitijela na VWF, terapija von Willebrandovim faktorom možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije za postizanje hemostaze.

U liječenju bolesnika s VWD-om koji imaju vezujuća antitijela visokog titra [zbog prethodnog liječenja s von Willebrandovim faktorom dobivenim iz plazme (engl. *plasma derived von Willebrand factor*, pdVWF)] možda će biti potrebna viša doza kako bi se prevladao učinak vezujućih antitijela, a kliničko stanje takvih bolesnika može se liječiti primjenom viših doza vonikoga alfa na temelju PK podataka za svakog pojedinog bolesnika.

Pomoćna tvar koju je potrebno uzeti u obzir

Ovaj lijek sadrži 5,2 mg natrija u svakoj bočici sa 650 IU ili 10,4 mg natrija u svakoj bočici sa 1300 IU, što odgovara 2,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu, pod pretpostavkom da je masa tijela 70 kg, a doza 80 IU/kg tjelesne mase. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate interakcije lijekova koji sadrže ljudski von Willebrandov faktor s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju životinja za lijek VEYVONDI.

Trudnoća

Nisu dostupna iskustva u liječenju trudnica ili dojilja. VEYVONDI treba primijeniti u trudnica samo ako je to jasno indicirano, uzevši u obzir da porođaj stvara povećan rizik od događaja krvarenja u tih bolesnika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se VEYVONDI u majčino mlijeko. Stoga VEYVONDI treba primijeniti u dojilja s nedostatkom von Willebrandova faktora samo ako je to jasno indicirano. Zdravstveni radnici trebaju odvagati potencijalne rizike i VEYVONDI propisati samo ako je to potrebno.

Plodnost

Učinci lijeka VEYVONDI na plodnost nisu ustanovljeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VEYVONDI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja lijekom VEYVONDI, mogu se javiti sljedeće nuspojave: preosjetljivost ili alergijske reakcije, tromboembolijski događaji, stvaranje inhibitora VWF-a.

Tablični popis nuspojava

U tablici 4 navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, u ispitivanjima sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti u padajućem nizu.

Tablica 4: Sažetak nuspojava prijavljenih uz lijek VEYVONDI kod von Willebrandove bolesti u kliničkim ispitivanjima, u ispitivanjima sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava po preporučenom pojmu	Kategorija učestalosti po ispitaniku
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
	Vrtoglavica	Često
	Disgeuzija	Često
	Tremor	Često
Srčani poremećaji	Tahikardija	Često
Krvožilni poremećaji	Duboka venska tromboza	Često
	Hipertenzija	Često
	Navale vrućine	Često
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Često
	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Generalizirani pruritus	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nelagoda u prsištu	Često
	Parestezija na mjestu infuzije	Često
	Reakcije povezane s infuzijom (uključujući tahikardiju, navale crvenila, osip, dispneju, zamagljen vid)	Nepoznato
Pretrage	Inverzija T vala na elektrokardiogramu	Često
	Povećana srčana frekvencija	Često

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Postoji opasnost razvoja preosjetljivosti ili alergijskih reakcija (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i žarenje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, rinokonjunktivitis, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do anafilaksije (uključujući šok).

Bolesnici s VWD-om, posebno tipa 3, mogu vrlo rijetko razviti neutralizirajuća antitijela (inhibitore) na von Willebrandov faktor. Ako se pojave takvi inhibitori, to se stanje može očitovati kao neadekvatan klinički odgovor. Takva antitijela mogu se javiti u bliskoj povezanosti s preosjetljivošću ili anafilaktičkim reakcijama. Stoga bolesnike kod kojih se javlja preosjetljivost ili anafilaktičke reakcije treba testirati i procijeniti vezano uz prisutnost inhibitora.

U svim takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Trombogenost

Postoji opasnost od pojave trombotskih događaja, posebno u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim čimbenicima rizika uključujući niske razine ADAMTS13. Stoga rizične bolesnike treba pratiti kako bi se uočila pojava ranih znakova tromboze te je potrebno uvesti mjere za profilaksu tromboembolije u skladu s važećim preporukama i standardnom skrbi.

Imunogenost

Imunogenost lijeka VEYVONDI procijenjena je u kliničkim ispitivanjima praćenjem razvoja neutralizirajućih antitijela na VWF-a i FVIII, kao i vezujućih antitijela na VWF-a, furin, protein stanica jajnika kineskog hrčka (CHO) i mišji IgG-a. Nije uočen liječenjem uzrokovan razvoj neutralizirajućih antitijela na ljudski VWF ili neutralizirajućih antitijela na ljudski rFVIII. Jedan od 100 ispitanika koji su primali VEYVONDI perioperativno u kliničkim ispitivanjima razvio je liječenjem uzrokovana vezujuća antitijela na VWF-a nakon kirurškog zahvata za kojeg nisu prijavljeni nikakvi štetni događaji ili nedostatak hemostatske djelotvornosti. Vezujuća antitijela na nečistoće kao što su rFurin, CHO-protein ili mišji IgG nisu uočena nakon liječenja lijekom VEYVONDI.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja von Willebrandovim faktorom. Tromboembolijski događaji mogu se javiti u slučaju velikog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: von Willebrandov faktor koagulacije, ATK oznaka: B02BD10

Mehanizam djelovanja

VEYVONDI je rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor (rVWF). VEYVONDI se ponaša jednako kao i endogeni von Willebrandov faktor.

Primjena lijeka VEYVONDI omogućuje korekciju hemostatskih abnormalnosti koje se javljaju u bolesnika s nedostatkom von Willebrandova faktora (von Willebrandova bolest) na dvije razine:

- VEYVONDI ponovno uspostavlja adheziju trombocita na vaskularni subendotel na mjestu oštećenja žile (jer se veže i na matricu žilnog subendotela (npr. kolagen) i na membranu trombocita), pružajući primarnu hemostazu na što ukazuje skraćivanje vremena krvarenja. Taj se učinak odmah javlja i poznato je da uvelike ovisi o razini polimerizacije proteina.
- VEYVONDI stvara odgođenu korekciju povezanog nedostatka faktora VIII. Primijenjen intravenski, VEYVONDI se veže na endogeni faktor VIII (koji bolesnik normalno stvara), a stabilizacijom tog faktora izbjegava se njegova brza degradacija. Zbog toga primjena lijeka VEYVONDI vraća razinu FVIII:C na normalne vrijednosti, što je sekundarni učinak. Nakon prve infuzije očekuje se podizanje razine FVIII:C iznad 40% u roku od 6 sati i dosezanje vršne vrijednosti u roku od 24 sata u većine bolesnika, ovisno o početnoj razini FVIII:C.

VEYVONDI je rVWF koji sadrži ultravelike multimerе pored svih multimerа iz plazme jer nije izložen proteolizi enzimom ADAMTS13 tijekom proizvodnog postupka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o kliničkoj sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetici procijenjeni su u 4 dovršena ispitivanja, (070701, 071001, 071101 i 071301) koja su uključivala bolesnike s VWD-om. Ukupno je 112 pojedinačnih ispitanika (100 pojedinačnih ispitanika s VWD-om u ispitivanjima 070701, 071001,

071101 i 071301 te 12 ispitanika s hemofilijom A u ispitivanju 071104) bilo izloženo lijeku VEYVONDI tijekom kliničkog razvoja.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka VEYVONDI u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju von Willebrandove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) lijeka VEYVONDI bila je utvrđena u tri klinička ispitivanja procjenom razina VWF:RCo, antigena von Willebrandova faktora (VWF:Ag) i aktivnosti von Willebrandova kolagenskog vezivanja (VWF:CB) u plazmi. U sva tri ispitivanja ispitanici su ocjenjivani u stanju bez krvarenja. Neprekinuto povećanje FVIII:C uočeno je šest sati nakon jedne infuzije lijeka VEYVONDI.

Tablica 5 sažima PK lijeka VEYVONDI nakon infuzije 50 IU/kg VWF:RCo (PK₅₀) ili 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀). Srednja vrijednost infuzije iznosila je 16,5 minuta (SD ± 3,51 minuta) za 50 IU/kg (PK₅₀) i 11,8 minuta (± 2,86 minuta) za 80 IU/kg VWF:RCo (PK₈₀).

Tablica 5: Farmakokinetička procjena VWF:RCo^f

Parametar	PK ₅₀ faze 1 VEYVONDI i oktokog alfa ^g (Ispitivanje 070701)	PK ₅₀ Faze 3 VEYVONDI (Ispitivanje 071001)	PK ₈₀ Faze 3 VEYVONDI (Ispitivanje 071001)	PK ₈₀ faze 3 VEYVONDI (Ispitivanje 071101)
	Srednja vrijednost (95% CI) SD	Srednja vrijednost (95% CI) SD	Srednja vrijednost (95% CI) SD	Srednja vrijednost (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 _{maks} ^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/Doza} ^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 [sati]

^b [dl/kg/sati]

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

^d [(h*IU/dl)]

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

^f [Korišteni su VWF:RCo testovi s različitim osjetljivošću i radnim rasponima: Faza 1: automatizirani test 0,08 – 1,50 IU/ml i osjetljiv ručni test 0,01 – 0,08 IU/ml; Faza 3: automatizirani test 0,08 – 1,50 IU/ml,

^g Ovo ispitivanje provedeno je primjenom lijeka ADVATE, rekombinantnog faktora VIII

Eksplorativna analiza kombiniranih podataka iz ispitivanja 070701 i 071001 pokazala je statistički značajnije (pri razini od 5%) dulje srednje vrijeme zadržavanja, statistički značajniji (pri razini od 5%) dulji terminalni poluvijek i statistički značajniji (pri razini od 5%) veći AUC_{0-inf} u pogledu VWF:RCo nakon primjene s lijekom VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) i kombinirane primjene lijeka VEYVONDI i oktokoga alfa (50 IU/kg VWF:RCo i 38,5 IU/kg rFVIII) nego nakon primjene VWF dobivenog iz plazme i faktora FVIII dobivenog iz plazme (pdFVIII) (50 IU/kg iz plazme dobivenog VWF:Rco i 38,5 IU/kg iz plazme dobivenog FVIII).

Dodatno, provedene su potpune procjene PK lijeka VEYVONDI nakon pojedinačne doze i nakon viškratnih doza u sklopu ispitivanja 071301 koje je ispitivalo dugoročnu profilaksu u ukupno 23 ispitanika s teškim VWD-om (N=3 s tipom 1, N=1 s tipom 2A, N=1 s tipom 2B, N=18 s tipom 3). Farmakokinetički parametri dobiveni iz tih procjena potvrdili su rezultate prethodnih ispitivanja

(vidjeti tablicu 5 gore), a statistička usporedba ključnih PK parametara za VWF između početka profilaktičkog liječenja i 12. mjeseca profilaktičkog liječenja nije pokazala značajne razlike.

Podaci o PK za VWF (N=100) iz različitih ispitivanja procijenjeni su na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacijskog pristupa. Ti su rezultati potvrdili da je farmakokinetika VWF:RCo neovisna o dozi (raspon: 2,0 do 80 IU/kg) i neovisna o vremenu (do 1,5 godine). Procjena kovarijata pokazala je da spol i rasa nemaju značajnog kliničkog učinka na farmakokinetiku VWF:RCo; tjelesna težina prepoznata je kao značajna kovarijata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena nikakva istraživanja kancerogenosti, oštećenja plodnosti i fetalnog razvoja. Na modelu perfuzije ljudske placente *ex vivo* pokazano je da VEYVONDI ne prelazi barijeru ljudske placente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Natrijev citrat (E 331)
Glicin (E 640)
Trehaloza dihidrat
Manitol (E 421)
Polisorbat 80 (E 433)

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 3 sata pri 25 °C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

- prašak u bočici (staklo tip I), s čepom od butilne gume
- 5 ml otapala u bočici (staklo tipa I), s gumenim čepom (klorobutil ili bromobutil)
- jedan uređaj za rekonstituciju (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

- prašak u bočici (staklo tip I), s čepom od butilne gume
- 10 ml otapala u bočici (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil)
- jedan uređaj za rekonstituciju (Mix2Vial)

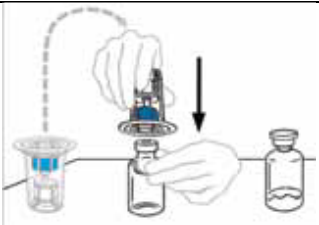
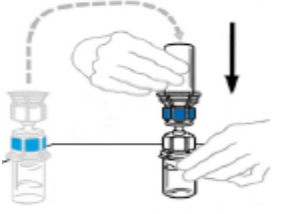
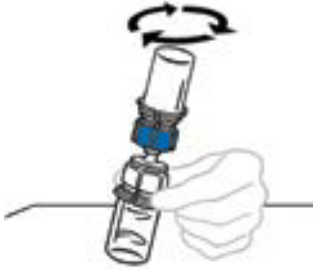
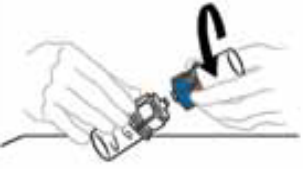
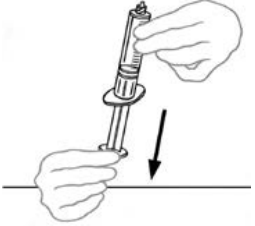
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

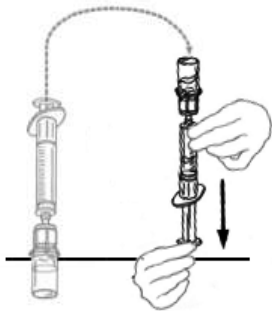
Opće upute

- Provjerite rok valjanosti i osigurajte da su VEYVONDI prašak i voda za injekcije (otapalo) na sobnoj temperaturi prije pripreme. Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.
- Upotrijebite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka rekonstitucije. Operite ruke i navucite čiste rukavice za pregled (korištenje rukavica nije obavezno).
- Primijenite rekonstituirani lijek (nakon miješanja praška s priloženom vodom) što je prije moguće i unutar tri sata. Rekonstituirani lijek možete čuvati na sobnoj temperaturi ne višoj od 25 °C do najviše tri sata.
- Bočica s praškom VEYVONDI i sterilizirana voda za injekcije (otapalo) moraju biti na sobnoj temperaturi prije pripreme.
- S ovim lijekom koristite plastične štrcaljke jer se proteini iz ovog lijeka mogu zalijepiti na površinu staklenih štrcaljki.
- Nemojte miješati vonikog alfa s drugim lijekovima osim s oktokogom alfa (ADVATE).

Upute za rekonstituciju i primjenu

Koraci		Primjer slike	
1	Skinite zatvarače s bočica VEYVONDI praška i otapala kako biste oslobodili središnji dio gumenih čepova.		

	Koraci	Primjer slike
2	Dezinficirajte svaki čep zasebnim sterilnim alkoholnim tupferima (ili drugom odgovarajućom sterilnom otopinom koju preporučuje Vaš liječnik ili centar za liječenje hemofilije) brisanjem čepa nekoliko sekundi. Pričekajte da se čep osuši. Stavite bočice na ravnu površinu.	
3	Otvorite pakiranje uređaja Mix2Vial tako da potpuno odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost pakiranja. Nemojte vaditi uređaj Mix2Vial iz pakiranja.	NP
4	Okrenite pakiranje s uređajem Mix2Vial naopako i postavite ga iznad vrha bočice s otapalom. Čvrsto umetnite plavi plastični šiljak uređaja u središte čepa bočice s otapalom tako da ga gurnete ravno prema dolje. Uхватite pakiranje za rub i podignite ga s uređaja Mix2Vial. Pazite da ne dotičete prozirni plastični šiljak. Na bočicu s otapalom sada je spojen uređaj Mix2Vial i spremna je za spajanje na bočicu s lijekom VEYVONDI.	
5	Da biste spojili bočicu otapala na bočicu s lijekom VEYVONDI, okrenite bočicu otapala i postavite je na vrh bočice koja sadrži VEYVONDI prašak. Do kraja umetnite prozirni plastični šiljak u čep bočice VEYVONDI tako da ga čvrsto gurnete ravno prema dolje. To odmah treba napraviti kako bi se tekućina zaštitila od mikroorganizama. Otapalo će se pomoću vakuuma uliti u bočicu s lijekom VEYVONDI. Provjerite da se otapalo potpuno prenijelo. Ne koristite ako je vakuum nestao i ako otapalo ne otječe u bočicu s lijekom VEYVONDI.	
6	Lagano i neprekidno kružite spojenim bočicama ili ostavite rekonstituirani lijek da stoji 5 minuta, a zatim lagano kružite kako bi se prašak potpuno otopio. Nemojte protresati. Trešnja štetno djeluje na lijek. Nemojte odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.	
7	Razdvojite dvije strane uređaja Mix2Vial držeći jednom rukom prozirnu plastičnu stranu uređaja Mix2Vial spojenu na bočicu s lijekom VEYVONDI, a drugom rukom plavu plastičnu stranu uređaja Mix2Vial spojenu na bočicu s otapalom. Okrenite plavu plastičnu stranu u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu i lagano razdvojite dvije bočice. Ne dodirujte kraj plastičnog priključka pričvršćenog na bočicu VEYVONDI koja sadrži otopljeni lijek. Stavite bočicu VEYVONDI na ravnu radnu površinu. Bacite praznu bočicu s otapalom.	
8	Uvucite zrak u praznu, sterilnu jednokratnu plastičnu štrcaljku povlačeći klip unatrag. Količina zraka treba biti jednaka količini rekonstituiranog lijeka VEYVONDI koju ćete izvući iz bočice.	

	Koraci	Primjer slike
9	Bočicu s lijekom VEYVONDI (koja sadrži rekonstituirani lijek) ostavite na ravnoj radnoj površini, a štrcaljku spojite na prozirni plastični priključak i okrenite štrcaljku u smjeru kazaljke na satu.	
10	Držite bočicu jednom rukom, a drugom rukom istisnite cijelu količinu zraka iz štrcaljke u bočicu.	
11	Okrenite spojenu štrcaljku i bočicu s lijekom VEYVONDI kako bi bočica bila na vrhu. Klip štrcaljke trebete držati pritisnutim. Uvucite VEYVONDI u štrcaljku povlačeći klip polako unatrag.	
12	Nemojte potiskivati i povlačiti otopinu unutra pa van između štrcaljke i bočice. Na taj se način može naškoditi lijeku. Ako ste spremni za infuziju, odvojite štrcaljku okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Štrcaljku treba pregledati kako biste provjerili sadrži li strane čestice; otopina treba biti bistra i bezbojna. Ako zapazite pahuljice ili čestice, nemojte primjenjivati otopinu i obavijestite svojeg liječnika.	
13	Ako je za dozu potrebno više od jedne bočice lijeka VEYVONDI: - Ostavite štrcaljku spojenu na bočicu dok ne pripremite sljedeću bočicu. - Pomoću prethodnih koraka za rekonstituciju (2 do 8) pripremite sljedeću bočicu lijeka VEYVONDI pomoću novog Mix2Vial uređaja za svaku bočicu.	
14	Sadržaj dvije bočice može se uvući u jednu štrcaljku. NAPOMENA: Pri potiskivanju zraka u drugu bočicu lijeka VEYVONDI za uvlačenje u štrcaljku, usmjerite bočicu i spojenu štrcaljku tako da bočica bude na vrhu.	

Upute za primjenu

Pripremljenu otopinu u štrcaljki pregledajte prije primjene kako biste isključili prisutnost bilo kakvih stranih čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). Nije neuobičajena pojava nekoliko pahuljica ili čestica u bočici **lijeka nakon rekonstitucije**. Filtar koji je

dio uređaja Mix2Vial potpuno uklanja te čestice. Filtracija ne utječe na izračun doze. **Otopina u štrcaljki** ne smije se primjenjivati ako je mutna ili sadrži pahuljice ili čestice nakon filtracije.

1. Spojite infuzijsku iglu na štrcaljku koja sadrži otopinu lijeka VEYVONDI. Radi udobnosti preporučuje se set za infuziju s krilcima (leptir). Usmjerite iglu prema gore i uklonite moguće mjehuriće zraka laganim lupkanjem štrcaljke prstom te polako i pažljivo istisnite zrak iz štrcaljke i igle.
2. Postavite podvez i pripremite mjesto infuzije tako da kožu dobro obrišete sterilnim alkoholnim tupferom (ili drugom odgovarajućom sterilnom otopinom koju preporučuje Vaš liječnik ili centar za liječenje hemofilije).
3. Umetnite iglu u venu i uklonite podvez. Polako infuzijom primijenite VEYVONDI. Infuzija ne smije biti brža od 4 ml po minuti. Odvojite praznu štrcaljku. Ako je za Vašu dozu potrebno više štrcaljki, spojite i primijenite svaku dodatnu štrcaljku lijeka VEYVONDI jednu po jednu.

Napomena:

Ne uklanjajte leptir-iglu sve dok infuzijom ne primijenite sve štrcaljke i ne dirajte luer priključak na koji se spaja štrcaljka.

Ako je Vaš liječnik propisao rekombinantni faktor VIII, primijenite rekombinantni faktor VIII unutar 10 minuta od završetka infuzije lijeka VEYVONDI.

4. Izvadite iglu iz vene i koristite sterilnu gazu kako biste pritisnuli mjesto infuzije na nekoliko minuta.

U slučaju da su potrebne velike količine lijeka VEYVONDI moguće je zajedno povući sadržaj dvije bočice lijeka VEYVONDI. Sadržaj pojedinačnih bočica s rekonstituiranim lijekom VEYVONDI može se uvući u jednu štrcaljku. No, u takvim se slučajevima inicijalno rekonstituirana otopina lijeka VEYVONDI ne smije dodatno razrjeđivati.

Otopina se treba polako primijeniti intravenski (vidjeti dio 4.2) ne brže od 4 ml/min.

Na iglu nemojte vraćati kapicu. Iglu, štrcaljku i praznu(e) bočicu(e) lijeka VEYVONDI i otapala stavite u spremnik za oštre predmete s tvrdim stijenkama za pravilno zbrinjavanje. Te predmete ne bacajte u običan kućni otpad.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (650 IU)****1. NAZIV LIJEKA**

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vonikog alfa (rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 650 IU vonikoga alfa, otprilike 130 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije
Specifična aktivnost: približno 110 IU VWF:RCo/mg proteina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbat 80 i voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom (5 ml), 1 Mix2Vial uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Koristiti odmah nakon ili unutar 3 sata od rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1298/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

VEYVONDI 650 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VEYVONDI 650 IU
prašak za otopinu za injekciju
vonikog alfa
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za VEYVONDI
Voda za injekcije
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (1300 IU)****1. NAZIV LIJEKA**

VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vonikog alfa (rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 1300 IU vonikoga alfa, otprilike 130 IU/ml nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije
Specifična aktivnost: približno 110 IU VWF:RCo/mg proteina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbat 80 te voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom (10 ml), 1 Mix2Vial uređaj

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Koristiti odmah nakon ili unutar 3 sata od rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1298/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

VEYVONDI 1300 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VEYVONDI 1300 IU
prašak za otopinu za injekciju
vonikog alfa
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (10 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za VEYVONDI
Voda za injekcije
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju vonikog alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VEYVONDI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VEYVONDI
3. Kako primjenjivati VEYVONDI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VEYVONDI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VEYVONDI i za što se koristi

VEYVONDI sadrži djelatnu tvar vonikog alfa, a to je rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor (rVWF). Ponaša se jednako kao i prirodni ljudski von Willebrandov faktor (VWF) u tijelu. VWF je molekula nosač koagulacijskog faktora VIII i sudjeluje u zgrušavanju krvi tako što dovodi do nakupljanja trombocita u ranama, pa na taj način pomaže u stvaranju krvnog ugruška. Nedostatak VWF-a povećava sklonosti krvarenju.

VEYVONDI se koristi za prevenciju i liječenje epizoda krvarenja, uključujući krvarenje tijekom kirurškog zahvata, u odraslih bolesnika (u dobi od 18 godina i više) s von Willebrandovom bolešću. Koristi se kada liječenje drugim lijekom, desmopresinom, nije učinkovito ili se ne može primijeniti.

Von Willebrandova bolest nasljedni je poremećaj krvarenja uzrokovan nedostatkom ili nedovoljnom količinom von Willebrandova faktora. U bolesnika s tom bolešću krv se ne zgrušava normalno što uzrokuje produljeno krvarenje. Primjena von Willebrandova faktora (VWF) omogućuje korekciju nedostatka Willebrandova faktora.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VEYVONDI

Nemojte primjenjivati VEYVONDI

- ako ste alergični na vonikog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelancevine miša ili hrčka

Ako imate dvojbe, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite VEYVONDI.

Postoji opasnost od pojave reakcije preosjetljivosti (teška i iznenadna alergijska reakcija) na VEYVONDI. Liječnik Vas treba upoznati s ranim znakovima teških alergijskih reakcija kao što su brži

otkucaji srca, osip, koprivnjača, urtike, svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, brz srčani ritam, začepljen nos, crvene oči, opće loše osjećanje i omaglica. To mogu biti rani simptomi reakcije preosjetljivosti. **Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu infuzije i obratite se svom liječniku. Teški simptomi, uključujući poteškoće pri disanju i omaglicu, zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.**

Bolesnici koji razviju inhibitore

Inhibitori (antitijela) koji djeluju protiv VWF-a mogu se javiti u nekih bolesnika koji primaju lijek. Ti inhibitori, posebno pri visokim razinama, mogu uzrokovati prestanak pravilnog djelovanja terapije. Bit ćete pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora.

- Ako se Vaše krvarenje ne može kontrolirati pomoću lijeka VEYVONDI, odmah se obratite liječniku.

Ako se primjenom lijeka VEYVONDI ne postignu očekivane razine VWF-a ili faktora VIII u plazmi, a na temelju rezultata pretrage prema zahtjevu liječnika, ili ako se krvarenje ne može odgovarajuće kontrolirati, to može biti zbog prisutnosti antitijela na VWF-a ili na faktor VIII. To će provjeriti Vaš liječnik. Možda će Vam biti potrebna veća doza lijeka VEYVONDI, ili veća doza faktora VIII, ili čak neki drugi lijek za kontrolu krvarenja. Nemojte povećavati ukupnu dozu lijeka VEYVONDI kako biste kontrolirali krvarenje ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Ako ste prethodno liječeni koncentratima VWF-a dobivenima iz plazme, možda ćete imati smanjen odgovor na VEYVONDI zbog već postojećih antitijela. Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu sukladno laboratorijskim nalazima.

Tromboza i embolija

Postoji opasnost od pojave trombotskih događaja ako imate poznate kliničke ili laboratorijske čimbenike rizika. Stoga će Vas liječnik pratiti kako bi uočio pojavu ranih znakova tromboze.

Lijekovi koji imaju FVIII mogu sadržavati promjenjive količine VWF-a. Stoga svaki lijek koji sadrži FVIII, a koji se primjenjuje u kombinaciji s lijekom VEYVONDI treba biti čist FVIII lijek.

Ako ste ranije imali problema s krvnim ugrušcima ili začepljenom žilom (tromboembolijske komplikacije), odmah obavijestite liječnika.

Djeca i adolescenti

VEYVONDI nije odobren za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i VEYVONDI

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

VEYVONDI vrlo vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

VEYVONDI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 5,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 650 IU ili 10,4 mg natrija u jednoj bočici od 1300 IU.

To odgovara 2,2 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama za odraslu osobu, pod pretpostavkom da je masa tijela 70 kg, a doza 80 IU/kg tjelesne mase.

To se mora uzeti u obzir ako ste na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

3. Kako primjenjivati VEYVONDI

Liječenje lijekom VEYVONDI nadgledat će liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s von Willebrandovom bolešću.

Liječnik će izračunati Vašu dozu lijeka VEYVONDI (u međunarodnim jedinicama ili IU) ovisno o:

- tjelesnoj težini,
- mjestu krvarenja,
- intenzitetu krvarenja,
- Vašem zdravstvenom stanju,
- potrebnom kirurškom zahvatu,
- razini aktivnosti VWF-a u Vašoj krvi nakon kirurškog zahvata,
- težini Vaše bolesti.

Liječnik može testirati Vašu krv kako bi bio siguran da imate dovoljne razine von Willebrandova faktora. To je naročito bitno ako se podvrgavate većem kirurškom zahvatu.

Liječenje epizoda krvarenja

Liječnik će izračunati dozu lijeka koja Vam najbolje odgovara, koliko često trebate primiti VEYVONDI i koliko dugo.

Za manje krvarenje (npr. krvarenje iz nosa, iz usta, menoragija), svaka početna doza obično iznosi 40 do 50 IU/kg te za veće krvarenje (npr. teško krvarenje nosa ili krvarenje iz nosa koje ne odgovara na uobičajeno liječenje, menoragija, gastrointestinalno krvarenje, trauma središnjeg živčanog sustava, hemartroza (krvarenje u zglobovima) ili traumatsko krvarenje), svaka početna doza je 50 do 80 IU/kg. Naknadne doze (prema kliničkoj potrebi) su 40 do 50 IU/kg svakih 8 do 24 sata za manja krvarenja ili dok god se smatra klinički potrebnim te za veća krvarenja 40 do 60 IU/kg za približno 2 do 3 dana.

Ako osjećate da VEYVONDI ne djeluje dovoljno dobro, obratite se svom liječniku. Liječnik će provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi bio siguran da imate dovoljne razine von Willebrandova faktora. Ako VEYVONDI primjenjujete kod kuće, liječnik će se pobrinuti da Vam se objasni kako ćete si davati infuziju i u kojoj količini.

Sprečavanje krvarenja u slučaju elektivnog kirurškog zahvata

Za sprečavanje prekomjernog krvarenja liječnik će procijeniti razine FVIII:C unutar 3 sata prije kirurškog zahvata. Ako Vaša razina FVIII nije odgovarajuća liječnik Vam može dati dozu od 40 – 60 IU/kg lijeka VEYVONDI 12 – 24 sata (preoperativna doza) prije započinjanja elektivnog kirurškog zahvata kako bi povišio endogene razine FVIII na ciljnu razinu (0,4 IU/ml za manji i barem 0,8 IU/ml za veći kirurški zahvat). Unutar 1 sata prije kirurškog zahvata, primit ćete dozu lijeka VEYVONDI na temelju procjene provedene 3 sata prije kirurškog zahvata. Doza ovisi o postojećim razinama VWF i FVIII bolesnika, vrsti i težini očekivanog krvarenja.

Profilaktičko liječenje

Uobičajena početna doza za dugoročnu profilaksu epizoda krvarenja je 40 do 60 IU/kg dva puta tjedno. Doza se može prilagođavati do maksimalno 80 IU/kg jednom do tri puta tjedno, ovisno o Vašem stanju i o tome kako lijek VEYVONDI djeluje na Vas. Liječnik će izračunati dozu koja je najprikladnija za Vas, učestalost kojom ćete primiti lijek VEYVONDI i trajanje liječenja.

Kako primjenjivati VEYVONDI

VEYVONDI će obično liječnik ili medicinska sestra infuzijom primijeniti u venu (intravenski). Detaljne upute za rekonstituciju i primjenu navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Primjena u djece i adolescenata

VEYVONDI nije odobren za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako primijenite više lijeka VEYVONDI nego što ste trebali

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. U slučaju da ste infuzijom primijenili više lijeka VEYVONDI nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće. Postoji opasnost od pojave krvnih ugrušaka (tromboza) u slučaju nehotične primjene visoke doze.

Ako ste zaboravili primijeniti VEYVONDI

- Nemojte infuzijom davati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Nastavite sa sljedećom Infuzijom prema rasporedu, onako kako Vam je preporučio liječnik.

Ako prestanete primjenjivati VEYVONDI

Ne prekidajte primjenu lijeka VEYVONDI bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Možete imati ozbiljnu alergijsku reakciju na VEYVONDI.

Morate **prekinuti infuziju i odmah kontaktirati svojeg liječnika** ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma teških alergijskih reakcija:

- osip ili koprivnjača, svrbež po cijelom tijelu,
- stezanje u grlu, bol ili stezanje u prsištu,
- otežano disanje, ošamućenost, brzi otkucaji srca
- omaglica, mučnina ili nesvjestica.

Uz primjenu lijeka VEYVONDI prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- povraćanje
- trnci ili pečenje na mjestu infuzije
- nelagoda u prsištu
- omaglica
- vrtoglavica
- krvni ugrušci
- navale vrućine
- svrbež
- visok krvni tlak
- trzanje mišića
- neobičan okus
- ubrzani otkucaji srca.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VEYVONDI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.
- Primijenite rekonstituirani lijek u roku od 3 sata kako bi se izbjegla opasnost od kontaminacije mikroorganizmima jer lijek ne sadrži konzervanse.
- Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VEYVONDI sadrži

Djelatna tvar je vonikog alfa (rekombinantni ljudski von Willebrandov faktor).

VEYVONDI 650 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 650 međunarodnih jedinica (IU) vonikoga alfa. Nakon rekonstitucije s 5 ml priloženog otapala, VEYVONDI sadrži približno 130 IU/ml vonikoga alfa.

VEYVONDI 1300 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 1300 međunarodnih jedinica (IU) vonikoga alfa. Nakon rekonstitucije s 10 ml priloženog otapala, VEYVONDI sadrži približno 130 IU/ml vonikoga alfa.

Drugi sastojci su:

- natrijev citrat, glicin, trehaloza dihidrat, manitol, polisorbat 80 i voda za injekcije.
- pogledajte dio 2. „VEYVONDI sadrži natrij“.

Kako VEYVONDI izgleda i sadržaj pakiranja

VEYVONDI je prašak bijele do bjelkaste boje. Nakon rekonstitucije, pri uvlačenju u štrcaljku, otopina je bistra, bezbojna i bez pahuljica ili drugih stranih čestica.

Jedno pakiranje lijeka VEYVONDI 650 IU sadrži:

- prašak u staklenoj bočici s gumenim čepom
- 5 ml otapala u staklenoj bočici s gumenim čepom
- jedan uređaj za rekonstituciju (Mix2Vial)

Jedno pakiranje lijeka VEYVONDI 1300 IU sadrži:

- prašak u staklenoj bočici s gumenim čepom
- 10 ml otapala u staklenoj bočici s gumenim čepom
- jedan uređaj za rekonstituciju (Mix2Vial)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Proizvođač

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Upute za pripremu i primjenu*Opće upute*

Provjerite rok valjanosti i osigurajte da su VEYVONDI prašak i voda za injekcije (otapalo) na sobnoj temperaturi prije pripreme. Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.

Upotrijebite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka rekonstitucije. Operite ruke i navucite čiste rukavice za pregled (korištenje rukavica nije obavezno).

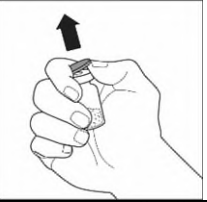
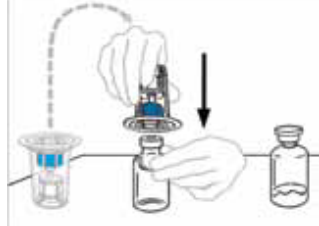
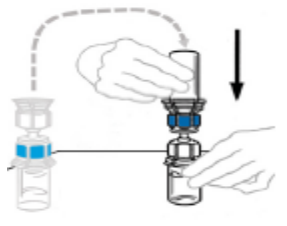
Primijenite rekonstituirani lijek (nakon miješanja praška s priloženom vodom) što je prije moguće i unutar tri sata. Rekonstituirani lijek možete čuvati na sobnoj temperaturi ne višoj od 25 °C do najviše tri sata. Rekonstituirani lijek ne smije se odlagati u hladnjak. Bacite nakon tri sata.

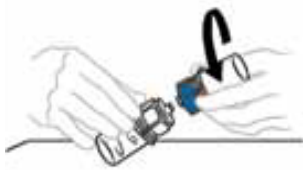
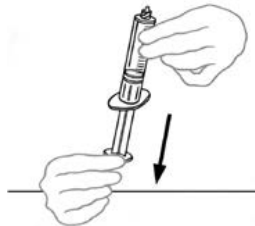
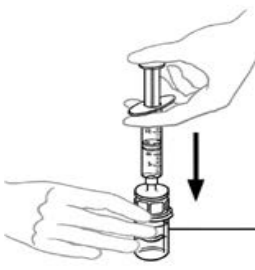
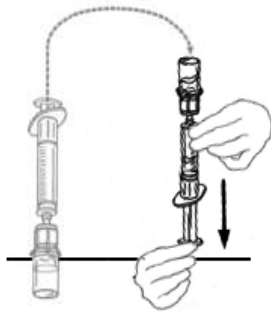
Bočica s praškom VEYVONDI i sterilizirana voda za injekcije (otapalo) moraju biti na sobnoj temperaturi prije pripreme.

S ovim lijekom koristite plastične štrcaljke jer se proteini iz ovog lijeka mogu zalijepiti na površinu staklenih štrcaljki.

Nemojte miješati VEYVONDI s drugim lijekovima osim s oktokogom alfa (ADVATE).

Upute za rekonstituciju

	Koraci	Primjer slike
1	Skinite zatvarače s bočica VEYVONDI praška i otapala kako biste oslobodili središnji dio gumenih čepova.	
2	Dezinficirajte svaki čep zasebnim sterilnim alkoholnim tupferima (ili drugom odgovarajućom sterilnom otopinom koju preporučuje Vaš liječnik ili centar za liječenje hemofilije) brisanjem čepa nekoliko sekundi. Pričekajte da se čepovi osuše. Stavite bočice na ravnu površinu.	
3	Otvorite pakiranje uređaja Mix2Vial tako da potpuno odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost pakiranja. Nemojte vaditi uređaj Mix2Vial iz pakiranja.	NP
4	Okrenite pakiranje s uređajem Mix2Vial naopako i postavite ga iznad vrha bočice s otapalom. Čvrsto umetnite plavi plastični šiljak uređaja u središte čepa bočice s otapalom tako da ga gurnete ravno prema dolje. Uхватite pakiranje za rub i podignite ga s uređaja Mix2Vial. Pazite da ne dotičete prozirni plastični šiljak. Na bočicu s otapalom sada je spojen uređaj Mix2Vial i spremna je za spajanje na bočicu s lijekom VEYVONDI.	
5	Da biste spojili bočicu otapala na bočicu s lijekom VEYVONDI, okrenite bočicu otapala i postavite je na vrh bočice koja sadrži VEYVONDI koncentrat. Do kraja umetnite prozirni plastični šiljak u čep bočice VEYVONDI tako da ga čvrsto gurnete ravno prema dolje. To odmah treba napraviti kako bi se tekućina zaštitila od mikroorganizama. Otapalo će se pomoću vakuuma uliti u bočicu s lijekom VEYVONDI. Provjerite da se otapalo potpuno prenijelo. Ne koristite ako je vakuum nestao i ako otapalo ne otječe u bočicu s lijekom VEYVONDI.	
6	Lagano i neprekidno kružite spojenim bočicama ili ostavite rekonstituirani lijek da stoji 5 minuta, a zatim lagano kružite kako bi se prašak potpuno otopio. Nemojte protresati. Trešnja štetno djeluje na lijek. Nemojte odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.	

	Koraci	Primjer slike
7	Razdvojite dvije strane uređaja Mix2Vial držeći jednom rukom prozirnu plastičnu stranu uređaja Mix2Vial spojenu na bočicu s lijekom VEYVONDI, a drugom rukom plavu plastičnu stranu uređaja Mix2Vial spojenu na bočicu s otapalom. Okrenite plavu plastičnu stranu u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu i lagano razdvojite dvije bočice. Ne dodirujte kraj plastičnog priključka pričvršćenog na bočicu VEYVONDI koja sadrži otopljeni lijek. Stavite bočicu VEYVONDI na ravnu radnu površinu. Bacite praznu bočicu s otapalom.	
8	Uvucite zrak u praznu, sterilnu jednokratnu plastičnu štrcaljku povlačeći klip unatrag. Količina zraka treba biti jednaka količini rekonstituiranog lijeka VEYVONDI koju ćete izvući iz bočice.	
9	Bočicu s lijekom VEYVONDI (koja sadrži otopljeni lijek) ostavite na ravnoj radnoj površini, a štrcaljku spojite na prozirni plastični priključak spajanjem i okretanjem štrcaljke u smjeru kazaljke na satu.	
10	Držite bočicu jednom rukom, a drugom rukom istisnite cijelu količinu zraka iz štrcaljke u bočicu.	
11	Okrenite spojenu štrcaljku i bočicu s lijekom VEYVONDI kako bi bočica bila na vrhu. Klip štrcaljke treba držati pritisnutim. Uvucite VEYVONDI u štrcaljku povlačeći klip polako unatrag.	
12	Nemojte potiskivati i povlačiti otopinu unutra pa van između štrcaljke i bočice. Na taj se način može naškoditi lijeku. Ako ste spremni za infuziju, odvojite štrcaljku okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Štrcaljku treba pregledati kako biste provjerili sadrži li strane čestice; otopina u štrcaljki treba biti prozirna. Ako zapazite pahuljice ili čestice, nemojte primjenjivati otopinu i obavijestite svojeg liječnika.	

	Koraci	Primjer slike
13	Ako je za dozu potrebno više od jedne bočice lijeka VEYVONDI: - Ostavite štrcaljku spojenu na bočicu dok ne pripremite sljedeću bočicu. - Pomoću prethodnih koraka za rekonstituciju (2 do 8) pripremite sljedeću bočicu lijeka VEYVONDI pomoću novog Mix2Vial uređaja za svaku bočicu	
14	Sadržaj dvije bočice može se uvući u jednu štrcaljku. NAPOMENA: Pri potiskivanju zraka u drugu bočicu lijeka VEYVONDI za uvlačenje u štrcaljku, usmjerite bočicu i spojenu štrcaljku tako da bočica bude na vrhu.	

Upute za pripremu

Pripremljenu otopinu u štrcaljki pregledajte prije primjene kako biste isključili prisutnost bilo kakvih stranih čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). Nije neuobičajena pojava nekoliko pahuljica ili čestica u **bočici lijeka nakon rekonstitucije**. Filtar koji je dio uređaja Mix2Vial potpuno uklanja te čestice. Filtracija ne utječe na izračun doze. **Otopina u štrcaljki** ne smije se primjenjivati ako je mutna ili sadrži pahuljice ili čestice nakon filtracije.

1. Spojite infuzijsku iglu na štrcaljku koja sadrži otopinu lijeka VEYVONDI. Radi udobnosti preporučuje se set za infuziju s krilcima (leptir). Usmjerite iglu prema gore i uklonite moguće mjehuriće zraka laganim lupkanjem štrcaljke prstom te polako i pažljivo istisnite zrak iz štrcaljke i igle.
2. Postavite podvez i pripremite mjesto infuzije tako da kožu dobro obrišete sterilnim alkoholnim tupferom (ili drugom odgovarajućom sterilnom otopinom koju preporučuje Vaš liječnik ili centar za liječenje hemofilije).
2. Umetnite iglu u venu i uklonite podvez. Polako infuzijom primijenite VEYVONDI. Infuzija ne smije biti brža od 4 ml po minuti. Odvojite praznu štrcaljku. Ako je za Vašu dozu potrebno više štrcaljki, spojite i primijenite svaku dodatnu štrcaljku lijeka VEYVONDI jednu po jednu.
Napomena:
 Ne uklanjajte leptir-iglu sve dok infuzijom ne primijenite sve štrcaljke i ne dirajte luer priključak na koji se spaja štrcaljka.
 Ako je Vaš liječnik propisao rekombinantni faktor VIII, primijenite rekombinantni faktor VIII unutar 10 minuta od završetka infuzije lijeka VEYVONDI.
4. Izvadite iglu iz vene i koristite sterilnu gazu kako biste pritislili mjesto infuzije na nekoliko minuta.

U slučaju ako su potrebne velike količine lijeka VEYVONDI, moguće je zajedno povući sadržaj dvije bočice lijeka VEYVONDI. Sadržaj pojedinačnih bočica s rekonstituiranim lijekom VEYVONDI može se uvući u jednu štrcaljku. No, u tim slučajevima inicijalno rekonstituirana otopina ne smije se dodatno razrjeđivati.

Na iglu nemojte vraćati kapicu. Iglu, štrcaljku i prazne bočice lijeka VEYVONDI i otapala stavite u spremnik za oštre predmete s tvrdim stijenkama za pravilno zbrinjavanje. Te predmete ne bacajte u običan kućni otpad.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje epizoda krvarenja (liječenje prema potrebi)

Doziranje i učestalost moraju se individualizirati na temelju kliničke procjene, uzevši u obzir težinu krvarenja, mjesto krvarenja, povijest bolesti bolesnika, praćenje odgovarajućih kliničkih i laboratorijskih parametara (razine VWF:RCo i FVIII:C).

Početak liječenja

VEYVONDI treba primijeniti s rekombinantnim faktorom VIII ako su razine FVIII:C < 40% ili su nepoznate, kako bi se kontroliralo krvarenje. Doza rFVIII treba se izračunati prema razlici između početne razine FVIII:C u plazmi bolesnika i željene vršne razine FVIII:C kako bi se ostvarila odgovarajuća razina FVIII:C u plazmi na temelju približne srednje vrijednosti oporavka od 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Potrebno je primijeniti cijelu dozu lijeka VEYVONDI, a potom u roku od 10 minuta treba primijeniti rFVIII.

Izračun doze

Doza lijeka VEYVONDI [IU] = doza [IU/kg] x tjelesna težina [kg]

Naknadne infuzije

Primijenite naknadnu dozu od 40 IU do 60 IU/kg lijeka VEYVONDI infuzijom svakih 8 do 24 sata prema rasponima doze iz tablice 1, dok god je to klinički potrebno. Pri epizodama većeg krvarenja, održavajte najniže razine VWF:RCo veće od 50% dok god je to klinički potrebno.

Tablica 1: Preporuke za doziranje pri liječenju manjih i većih krvarenja

Krvarenje	Početna doza ^a (IU VWF:RCo/kg tjelesne mase)	Naknadna doza
Manje (npr. epistaksa, krvarenje usne šupljine, menoragija)	40 do 50 IU/kg	40 do 50 IU/kg svakih 8 do 24 sata (ili dok god se smatra klinički potrebnim)
Veće ^b (npr. teška ili refraktorna epistaksa, menoragija, gastrointestinalno krvarenje, trauma središnjeg živčanog sustava, hemartroza ili traumatsko krvarenje)	50 do 80 IU/kg	40 do 60 IU/kg svakih 8 do 24 sata oko 2 – 3 dana (ili dok god se smatra klinički potrebnim)

^aAko se primjenjuje rFVIII, pogledati rFVIII uputu o rekonstituciji i primjeni lijeka.

^bKrvarenje se može smatrati velikim ako je potrebna transfuzija crvenih krvnih stanica ili je potencijalno indicirana ili ako se krvarenje javlja na kritičnim anatomskim mjestima (npr. intrakranijalno ili gastrointestinalno krvarenje).

Sprječavanje krvarenja/hemoragije i liječenje u slučaju elektivnog kirurškog zahvata

Procijenite razine FVIII:C prije započinjanja bilo kojeg kirurškog zahvata. Preporučene minimalne ciljne razine su 0,4 IU/ml za manje i oralne kirurške zahvate i 0,8 IU/ml za veće kirurške zahvate.

Za osiguranje preoperativnih endogenih razina FVIII od barem 0,4 IU/ml za manje i oralne i 0,8 IU/ml za veće kirurške zahvate doza od 40 – 60 IU/kg lijeka VEYVONDI može se primijeniti 12 – 24 sata (preoperativna doza) prije započinjanja elektivnog kirurškog zahvata. Unutar 1 sata prije kirurškog zahvata, pacijenti će primiti dozu lijeka VEYVONDI na temelju procjene 3 sata prije kirurškog zahvata. Doza ovisi o razinama VWF i FVIII u pacijenta, vrsti i ozbiljnosti krvarenja.

Ako razine FVIII:C nisu pri preporučenim ciljnim vrijednostima, dozu lijeka VEYVONDI samog treba primijeniti unutar 1 sata prije zahvata. Ako razine FVIII:C nisu pri preporučenim ciljnim razinama, rFVIII treba primijeniti kao dodatak vonikogu alfa kako bi se povisile razine VWF:RCo i FVIII:C. Pogledajte tablicu 2 za preporučene ciljne doze FVIII:C.

Tablica 2: Preporučene ciljne vršne plazmatske razine VWF:RCo i FVIII:C koje treba postići prije kirurškog zahvata za sprečavanje prekomjernog krvarenja tijekom i nakon kirurškog zahvata

Vrsta kirurškog zahvata	Ciljna vršna razina VWF:RCo u plazmi	Ciljna vršna razina FVIII:C u plazmi ^a	Izračun doze rVWF (koju treba primijeniti unutar 1 sata prije kirurškog zahvata) (potrebne IU VWF:RCo)
Manje	0,5 – 0,6 IU/ml	0,4 – 0,5 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$
Veće	1 IU/ml	0,80 – 1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$

^a Možda će biti potreban dodatni rFVIII za postizanje preporučenih ciljnih vršnih razina FVIII:C u plazmi. Smjernice za doziranje trebaju se temeljiti na IR-u.

^b Δ = Ciljna vršna razina VWF:RCo u plazmi – početna razina VWF:RCo u plazmi

^c IR = prirast po jedinici doze (engl. *Incremental Recovery*) izmjeren u ispitanika. Ako IR nije dostupan, uzmite IR od 0,02 IU/ml po IU/kg.

Tijekom i nakon kirurškog zahvata

Nakon započinjanja kirurškog zahvata, razine VWF:RCo i FVIII:C u plazmi trebaju se nadzirati, potrebno je individualizirati intraoperativni i postoperativni režim nadoknade u skladu s PK rezultatima, intenzitetom i trajanjem hemostatskog izazova i standardnom skrbi ustanove. Općenito, učestalost doziranja lijeka VEYVONDI za postoperativnu nadoknadu treba biti u rasponu od dva puta dnevno do svakih 48 sati. Pogledajte tablicu 3 za preporuke za terapiju naknadnim dozama održavanja.

Tablica 3: Preporučene najniže ciljne razine VWF:RCo i FVIII:C u plazmi i minimalno trajanje liječenja za naknadne doze održavanja za prevenciju prekomjernog krvarenja nakon kirurškog zahvata

Vrsta kirurškog zahvata	VWF:RCo Ciljna najniža razina u plazmi		FVIII:C Ciljna najniža razina u plazmi		Minimalno trajanje liječenja	Učestalost doziranja
	Do 72 sata nakon kirurškog zahvata	Poslije 72 sata nakon kirurškog zahvata	Do 72 sata nakon kirurškog zahvata	Poslije 72 sata nakon kirurškog zahvata		
Manje	$\geq 0,30 \text{ IU/ml}$	-	$> 0,40 \text{ IU/ml}$	-	48 sati	Svakih 12 – 24 h / svaki drugi dan
Veće	$> 0,50 \text{ IU/ml}$	$> 0,30 \text{ IU/ml}$	$> 0,50 \text{ IU/ml}$	$> 0,40 \text{ IU/ml}$	72 sata	Svakih 12 – 24 h / svaki drugi dan

Profilaktičko liječenje

Za započinjanje dugoročne profilakse protiv krvarenja u bolesnika s VWD-om potrebno je razmotriti dozu od 40 do 60 IU/kg lijeka VEYVONDI primijenjenu dva puta tjedno. Ovisno o stanju bolesnika i kliničkom odgovoru, uključujući probojna krvarenja, možda će biti potrebna viša doza (ne viša od 80 IU/kg) i/ili povećana učestalost primjene doze (do tri puta tjedno).

Naziv i serijski broj lijeka

Izrazito se preporučuje da se prilikom svake primjene lijeka VEYVONDI bolesniku, evidentira ime bolesnika i broj serije lijeka kako bi se održala poveznica između bolesnika i serije lijeka.