

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri nomināli satur 650 starptautiskās vienības (SV) alfa vonikoga (vonicog alfa). Pēc sagatavošanas ar 5 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja VEYVONDI satur aptuveni 130 SV/ml alfa vonikoga.

VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri nomināli satur 1300 starptautiskās vienības (SV) alfa vonikoga (vonicog alfa). Pēc sagatavošanas ar 10 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja VEYVONDI satur aptuveni 130 SV/ml alfa vonikoga.

VEYVONDI specifiskā aktivitāte ir aptuveni 110 SV VWF:RCo/mg proteīna. Villebranda faktora (VWF — von Willebrand factor) iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas ristocetīna kofaktora aktivitātes analīzi (VWF: RCo). Rekombinantā cilvēka Villebranda faktora ristocetīna kofaktora aktivitāte tika noteikta pret Villebranda faktora koncentrāta starptautisko standartu (PVO).

Alfa vonikogs ir attīrīts rekombinants cilvēka Villebranda faktors (rVWF). Tas tiek ražots izmantojot rekombinantās DNS (rDNS) tehnoloģiju Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO — Chinese Hamster Ovary) šūnu līnijā bez jebkādu eksogēnu cilvēka vai dzīvnieka atvasinātu proteīnu pievienošanas šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanā vai galējā formulācijā.

Šīs zāles satur tikai nelielu cilvēka rekombinantā koagulācijas faktora VIII daudzumu ($\leq 0,01$ SV FVIII/ SV VWF: RCo), kas noteikts izmantojot Eiropas Farmakopejas faktora VIII (FVIII) hromogēnisko metodi.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 650 SV pulvera flakons satur 5,2 mg nātrija.
Katrs 1300 SV pulvera flakons satur 10,4 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.
Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas vai ķirurģiskas asiņošanas profilakse un ārstēšana pieaugušajiem (18 gadus veciem un vecākiem), kuri slimo ar Villebranda slimību (VWD — *von Willebrand Disease*), ja ārstēšana tikai ar desmopresīnu (DDAVP) vienu pašu ir neefektīva vai kontrindicēta.

VEYVONDI nedrīkst izmantot A hemofīlijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Villebranda slimības (VWD) ārstēšana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze hemostatisko traucējumu ārstēšanā.

Devas

Devas un lietošanas biežums jāpielāgo katram pacientam individuāli atbilstoši klīniskai situācijai, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, asiņošanas epizožu/ķirurģiskās iejaukšanās veidu un smagumu, kā arī atbilstoši uzraudzītus klīniskos un laboratoriskos rādītājus. Uz ķermeņa masu balstītā deva var būt jāpielāgo pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu vai ar palielinātu ķermeņa masu.

Parasti 1 SV/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/alfa vonikogs) palielina VWF:RCo līmeni plazmā par 0,02 SV/ml (2%).

Hemostāzi nevar garantēt, kamēr faktora VIII koagulanta aktivitāte (FVIII:C) nav vismaz 0,4 SV/ml ($\geq 40\%$ no normālās aktivitātes). Atkarībā no pacienta FVIII:C līmeņa sākuma stāvoklī vienreizēja rVWF infūzija vairumam pacientu endogēno FVIII:C aktivitāti 6 stundu laikā palielina virs 40%, un šis līmenis saglabājas līdz 72 stundām pēc infūzijas. Deva un ārstēšanas ilgums ir atkarīgi no pacienta klīniskā stāvokļa, asiņošanas veida un smaguma, kā arī VWF:RCo un FVIII:C līmeņa. Ja pacienta plazmas FVIII:C līmenis sākuma stāvoklī ir $< 40\%$ vai tas nav zināms un visos gadījumos, kad nepieciešama ātra hemostāzes stabilizēšana, piemēram, ārstēšana akūtas asiņošanas, smagas traumas vai neatliekamas ķirurģiskās operācijas gadījumā, rekombinantais faktors VIII jāievada kopā ar pirmo VEYVONDI infūziju, lai nodrošinātu hemostatisku FVIII:C līmeni plazmā.

Tomēr, ja nav nepieciešama tūlītēja FVIII:C līmeņa palielināšana vai ja sākotnējais FVIII:C līmenis ir pietiekams hemostāzes nodrošināšanai, ārsts var izlemt neievadīt rFVIII kopā ar pirmo VEYVONDI infūziju.

Ja plašas asiņošanas vai lielas ķirurģiskās operācijas gadījumā nepieciešamas atkārtotas biežas infūzijas, ieteicams uzraudzīt FVIII:C līmeni, lai noteiktu, vai nepieciešamas papildu rFVIII infūzijas, un lai izvairītos no pārmērīgas FVIII:C paaugstināšanās.

Asiņošanas epizožu ārstēšana (ārstēšana pēc nepieciešamības)

Ārstēšanas uzsākšana:

VEYVONDI pirmajai devai jābūt no 40 līdz 80 SV/ķermeņa masas kg. Jānodrošina šādi aizvietošanas līmeņi — VWF:RCo $> 0,6$ SV/ml (60%) un FVIII:C $> 0,4$ SV/ml (40%). Ieteikumi devas izvēlei nelielu un lielu asiņošanu ārstēšanai sniegti 1. tabulā.

Lai kontrolētu asiņošanu, VEYVONDI jāievada kopā ar rekombinanto faktoru VIII, ja FVIII:C līmenis ir $< 40\%$ vai nav zināms. rFVIII devu aprēķina atbilstoši starpībai starp pacienta FVIII:C līmeni plazmā sākuma stāvoklī un vēlamo maksimālo FVIII:C līmeni, lai sasniegtu atbilstošu FVIII:C līmeni plazmā, pamatojoties uz aptuveno vidējo atjaunošanās rādītāju 0,02 (SV/ml)/(SV/kg). Pilna VEYVONDI deva pēc rFVIII ievadīšanas jāievada 10 minūšu laikā.

Devas aprēķināšana:

VEYVONDI deva [SV] = deva [SV/kg] x ķermeņa masa [kg]

Turpmākas infūzijas:

Nākamā VEYVONDI deva no 40 līdz 60 SV/kg infūzijas veidā jāievada reizi 8–24 stundās atbilstoši 1. tabulā norādītajam devu diapazonam vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams. Lielas asiņošanas gadījumā jāuztur VWF:RCo līmenis lielāks par 50% tik ilgi, cik nepieciešams.

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūto pieredzi, pēc VWF aizstāšanas endogēnā FVIII līmenis saglabājas normāls vai gandrīz normāls, kamēr turpinās VEYVONDI lietošana.

1. tabula. Ieteikumi devas izvēlei nelielu un lielu asiņošanu ārstēšanai

Asiņošana	Sākuma deva ^a (SV VWF:RCo/ķermeņa masas kg)	Turpmākā deva
Neliela (piem., deguna asiņošana, asiņošana mutes dobumā, menorāģija)	no 40 līdz 50 SV/kg	no 40 līdz 50 SV/kg reizi 8 līdz 24 stundās (vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams)
Liela ^b (piem., smaga vai pret terapiju rezistenta deguna asiņošana, menorāģija, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, centrālās nervu sistēmas trauma, hemartroze vai traumatiska asiņošana)	no 50 līdz 80 SV/kg	40–60 SV/kg reizi 8–24 stundās aptuveni 2–3 dienas (vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams)

^aJa tiek ievadīts rFVIII, norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu skatīt rFVIII lietošanas instrukcijā.

^bAsiņošanu uzskata par lielu, ja ir nepieciešama vai iespējami indicēta eritrocītu masas pārliešana vai ja asiņošana notiek anatomiski būtiskā vietā (piem., intrakraniāla vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana).

Asiņošanas profilakse un ārstēšana plānveida ķirurģiskas procedūras gadījumā

Pirms ķirurģiskas procedūras:

Pacientiem ar neatbilstošu FVIII līmeni 12-24 stundas pirms plānveida ķirurģiskās procedūras sākuma jāievada 40-60 SV/kg VEYVONDI deva (deva pirms operācijas), lai nodrošinātu endogēnu pirmsoperācijas FVIII līmeni, kas ir vismaz 0,4 SV/ml nelielai un vismaz 0,8 SV/ml apjomīgai ķirurģiskai procedūrai.

Pārmērīgas asiņošanas profilaksei plānveida ķirurģiskās procedūras gadījumā 3 stundu laikā pirms jebkādas ķirurģiskas procedūras sākuma jānosaka FVIII:C līmenis. Ja FVIII:C līmenis ir ieteicamais minimālais mērķa līmenis:

- vismaz 0,4 SV/ml nelielai operācijai un mutes dobuma ķirurģiskajai procedūrai; un
- vismaz 0,8 SV/ml plašai operācijai,

1 stundas laikā pirms procedūras jāievada tikai VEYVONDI deva.

Ja FVIII:C līmenis neatbilst ieteiktajam mērķa līmenim, 1 stundas laikā pirms procedūras papildus alfa vonikogam jāievada rFVIII, lai palielinātu VWF:RCo un FVIII:C. Ieteicamos FVIII:C mērķa līmeņus, lūdzu, skatīt 2. tabulā. Deva ir atkarīga no pacienta VWF un FVIII līmeņa un paredzamās asiņošanas veida un smaguma pakāpes.

2. tabula. Rekomendējamais maksimālais VWF:RCo un FVIII:C mērķa līmenis plazmā, kas jāsasniedz pirms ķirurģiskas iejaukšanās pārmērīgas asiņošanas profilaksei ķirurģiskas procedūras laikā un pēc tās

Ķirurģiskās procedūras veids	VWF:RCo mērķa maksimālais līmenis plazmā	FVIII:C mērķa maksimālais līmenis plazmā ^a	rVWF devas aprēķināšana (jāievada 1 stundas laikā pirms ķirurģiskās procedūras) (nepieciešamās VWF:RCo SV)
Neliela	0,50–0,60 SV/ml	0,40–0,50 SV/ml	Δ^b VWF:RCo x ĶM (kg) /IR ^c
Liela	1 SV/ml	0,80–1 SV/ml	Δ^b VWF:RCo x ĶM (kg) /IR ^c

^a Lai sasniegu ieteicamo FVIII:C mērķa līmeni plazmā, var būt nepieciešama papildu rFVIII ievadīšana. Ieteicamā deva jāaprēķina, ņemot vērā atjaunošanās pieaugumu (IR — *Incremental Recovery*).

^b Δ = mērķa maksimālais VWF:RCo plazmā – VWF:RCo plazmā sākuma stāvoklī

^c IR = atjaunošanās pieaugums atbilstoši pacientam noteiktajam. Ja IR nav pieejams, jāpieņem, ka IR ir 0,02 SV/ml uz SV/kg.

Ķirurģiskas procedūras laikā un pēc tās:

Pēc ķirurģiskās procedūras uzsākšanas jāuzrauga VWF:RCo un FVIII:C līmenis plazmā un individuāli jāpielāgo intraoperatīvais un pēcoperācijas aizstājterapijas režīms atbilstoši FK rezultātiem, ķirurģiskās procedūras smagumam un ilgumam un iestādes aprūpes standartam. Kopumā VEYVONDI devas ievadīšanas biežumam pēcoperācijas aizstājterapijā jābūt diapazonā no divām reizēm dienā līdz vienai reizei 48 stundu laikā. Ārstēšanas ieteikumus turpmākām uzturošajām devām skatīt 3. tabulā.

3. tabula. Rekomendējamais minimālais mērķa VWF:RCo un FVIII:C līmenis plazmā un minimālais ārstēšanas ilgums, lietojot uzturošās devas pārmērīgas asiņošanas profilaksei pēc ķirurģiskas procedūras

Ķirurģiskās procedūras veids	VWF:RCo mērķa minimālais līmenis plazmā		FVIII:C mērķa minimālais līmenis plazmā		Minimālais ārstēšanas ilgums	Devas ievadīšanas biežums
	Līdz 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Pēc 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Līdz 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Pēc 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras		
Neliela	≥ 0,30 SV/ml	-	> 0,40 SV/ml	-	48 stundas	Reizi 12–24 stundās/katru otro dienu
Liela	> 0,50 SV/ml	> 0,30 SV/ml	> 0,50 SV/ml	> 0,40 SV/ml	72 stundas	Reizi 12–24 stundās/katru otro dienu

Profilaktiska ārstēšana

Ilgstošas asiņošanas profilakses uzsākšanai pacientiem, kuri slimo ar VWD, jāapsver VEYVONDI devas 40–60 SV/kg, ko ievada divas reizes nedēļā. Atkarībā no pacienta stāvokļa un klīniskās atbildes reakcijas, tostarp asiņošanas starp zāļu lietošanas reizēm, var būt nepieciešamas lielākas devas (nepārsniedzot 80 SV/kg) un/vai biežāka devu ievadīšana (līdz trim reizēm nedēļā).

Pediātriskā populācija

VEYVONDI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

VEYVONDI ir paredzēts intravenozai lietošanai. Sagatavotās zāles pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda.

Ievadīšanas ātrumam jābūt pietiekami lēnam, lai neradītu diskomfortu pacientam, tas nedrīkst pārsniegt 4 ml/min. Jānovēro pacienta tūlītējā reakcija. Ja reakcija, piemēram, tahikardija, rodas, tā var būt saistīta ar zāļu ievadīšanu, infūzijas ātrums jāsamazina vai ievadīšana jāpārtrauc atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija uz peļu vai kāmjū proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar aktīvu asiņošanu kā pirmās rindas terapiju, kā arī atkarībā no FVIII aktivitātes līmeņa ieteicams vienlaicīgi ar VEYVONDI ievadīt FVIII (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Radušās paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilakse). Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par paaugstinātas jutības agrīnajām pazīmēm, kas var ietvert turpmāk minētos (un arī citus) simptomus: tahikardiju, spiedošu sajūtu krūtīs, sēkšanu un/vai akūtu respiratoro distresu, hipotensiju, vispārēju nātreni, niezi, rinokonjunktivītu, angioedēmu, letarģiju, sliktu dūšu, vemšanu, parestēzijas, nemieru, kas var progresēt līdz anafilaktiskajam šokam. Šoka gadījumā jāpielieto standarta terapija šoka ārstēšanai.

Infūzijas ievadīšanas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, lai noteiktu iespējamu simptomu parādīšanos. Ja rodas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes vai simptomi, nekavējoties pārtraukt VEYVONDI ievadīšanu un uzsākt atbilstošu simptomātisko terapiju.

Jābūt pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un aprīkojumam, ko nekavējoties izmantot iespējamās anafilaktiskas reakcijas gadījumā, it īpaši pacientiem ar alerģiskām reakcijām anamnēzē.

VEYVONDI satur nelielu peles imūnglobulīna G (MuIgG) un kāmjū olbaltumvielu daudzumu (2 ng/SV VEYVONDI vai mazāk). Pacientiem, kuri ārstēti ar šīm zālēm, var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret šīm cilvēkiem svešajām zīdītāju olbaltumvielām. VEYVONDI satur nelielu daudzumu rekombinantā koagulācijas faktora VIII.

Tromboze un embolija

Pastāv trombotisku notikumu rašanās risks, īpaši pacientiem ar zināmiem klīniskiem vai laboratoriski nosakāmiem trombozes riska faktoriem, tostarp zemu ADAMTS13 koncentrāciju. Tāpēc jānovēro, vai riska grupas pacientiem neparādās agrīnas trombozes pazīmes, un jāveic trombembolijas profilakses pasākumi atbilstoši aktuālākajiem ieteikumiem un aprūpes standartam.

Pacientiem, kuriem nepieciešama bieža VEYVONDI devu ievadīšana kopā ar rekombinanto faktoru VIII, jākontrolē FVIII:C aktivitātes līmeņi plazmā, lai nepieļautu ilgstoši izteikti paaugstinātus FVIII:C līmeņus plazmā, kas var palielināt trombožu risku.

Ja kopā ar VEYVONDI tiek ievadītas FVIII zāles, tās drīkst saturēt tikai FVIII. Lietošana kombinācijā ar VWF saturošām FVIII zālēm paaugstina trombotisku notikumu rašanās risku.

Neitralizējošās antivielas (inhibitori)

Pacientiem ar VWD, it īpaši 3. tipu, var veidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret Villebranda faktoru. Ja (VWF:RCo) līmenis plazmā nesasniedz paredzamo līmeni vai asiņošanu nevar mazināt ar piemērotu devu, jāveic atbilstošs tests, kurā jāpārbauda Villebranda faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu neitralizējošo antivielu pret Villebranda faktoru koncentrāciju terapija ar Villebranda faktoru var nebūt efektīva un ir jāapsver citas terapeitiskās iespējas, lai panāktu hemostāzi.

Lai ārstētu VWD pacientus, kuriem ir augsts saistošo antivielu titrs (iepriekšējas ārstēšanas ar pdVWF dēļ), var būt nepieciešama lielāka deva, lai novērstu saistošo antivielu izraisīto efektu, un šādiem pacientiem var būt jāievada lielākas alfa vonikoga devas, pamatojoties uz katra individuālā pacienta FK datiem.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Šīs zāles satur 5,2 mg nātrija katrā 650 SV flakonā vai 10,4 mg nātrija katrā 1300 SV flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2,2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg un deva ir 80 SV/kg ķermeņa masas. Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma cilvēka Villebranda faktoru saturošu zāļu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot VEYVONDI, nav veikti.

Grūtniecība

Nav pieredzes šo zāļu lietošanā sievietēm grūtniecības periodā vai krūts barošanas periodā. Sievietēm, kurām ir grūtniecība, VEYVONDI būtu jālieto tikai tad, ja tam ir skaidras indikācijas, ievērojot to, ka dzemdības palielina asiņošanas epizožu risku šīm pacientēm.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai VEYVONDI izdalās cilvēka pienā. Tāpēc sievietēm, kurām ir Villebranda faktora deficīts, barošanas ar krūti periodā VEYVONDI būtu jālieto tikai tad, ja tam ir skaidras indikācijas. Veselības aprūpes speciālistiem jāizvērtē iespējamie riski un VEYVONDI jānozīmē tikai nepieciešamības gadījumā.

Fertilitāte

VEYVONDI ietekme uz fertilitāti nav noteikta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VEYVONDI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas ar VEYVONDI laikā var rasties šādas nevēlamās blakusparādības: paaugstināta jutība vai alerģiskas reakcijas, trombemboliski notikumi, VWF inhibitoru veidošanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos vai pēcreģistrācijas perioda ziņojumos.

Biežuma kategorijas ir norādītas atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums, par ko ziņots VEYVONDI klīniskajos pētījumos, drošuma pētījumos pēc reģistrācijas atļaujas saņemšanas vai pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar Villebranda slimību

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamās blakusparādības nosaukums atbilstoši ieteicamajam terminam (IT)	Sastopamības biežuma kategorija pētāmām personām	Skaitis un sastopamības biežums pētāmām personām ^a (N=100) n (%)
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija	Nav zināms	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	12 (12,00)
	Reibonis	Bieži	3 (3,00)
	Vertigo	Bieži	2 (2,00)
	Garšas sajūtas traucējumi	Bieži	1 (1,00)
	Trīce	Bieži	1 (1,00)
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Bieži	1 (1,00)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Dziļo vēnu tromboze	Bieži	1 (1,00)
	Hipertensija	Bieži	1 (1,00)
	Karstuma vilnis	Bieži	1 (1,00)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Bieži	3 (3,00)
	Slikta dūša	Bieži	3 (3,00)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Vispārēja nieze	Bieži	2 (2,00)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Diskomforta sajūta krūtīs	Bieži	1 (1,00)
	Parestēzija infūzijas vietā	Bieži	1 (1,00)
	Reakcija uz infūziju (tostarp tahikardija, pietvīkums, izsitumi, aizdusa, redzes traucējumi)	Nav zināms	
Izmeklējumi	T viļņa inversija elektrokardiogrammā	Bieži	1 (1,00)
	Paātrināta sirdsdarbība	Bieži	1 (1,00)

^a **Sastopamības biežums pētāmām personām:** kopējais pētāmo personu skaits, kurām radās NN (saistīts un nesaistīts), kas izdalīts ar kopējo pētāmo personu skaitu (N) un pareizināts ar 100. Nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem (novērots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Klīniskajos pētījumos ziņots par vienu klīniski asimptomātisku dziļo vēnu trombozes (DVT) gadījumu, tas radās ķirurģiskā pētījumā personai, kurai tika veikta totāla gūžas locītavas endoprotezēšana.

Turklāt pēcreģistrācijas periodā saņemts viens spontāns ziņojums par vienu DVT gadījumu gados vecākam pacientam.

Paaugstināta jutība

Iespējamās paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas (kas var ietvert angioedēmu, dedzināšanu un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, rinokonjunktivītu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, saspringuma sajūtu krūtīs, tirpšanu, vemšanu un sēkšanu), kas dažos gadījumos var progresēt līdz anafilaksei (tajā skaitā šokam).

Pacienti ar Villebranda slimību, it īpaši 3. tipu, ļoti retos gadījumos var veidoties neitralizējošās antivielas (inhibitori) pret Villebranda faktoru. Ja veidojas šādi inhibitori, tas var izpausties kā neatbilstoša klīniskā atbildes reakcija. Šīs antivielas var būt izteikti saistītas ar paaugstinātu jutību vai anafilaktiskām reakcijām. Tādēļ visi pacienti, kuriem tiek novērotas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas, jāizmeklē uz inhibitora klātbūtni.

Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Trombogenitāte

Pastāv trombotisku notikumu rašanās risks, īpaši pacientiem ar zināmiem klīniskiem vai laboratoriski nosakāmiem riska faktoriem, tostarp zemu ADAMTS13 koncentrāciju. Tāpēc jānovēro, vai riska grupas pacientiem neparādās agrīnas trombozes pazīmes, un jāveic tromboembolijas profilakses pasākumi atbilstoši aktuālākajiem ieteikumiem un aprūpes standartam.

Imunogenitāte

VEYVONDI imunogenitāte tika novērtēta klīniskajos pētījumos, uzraugot neitralizējošo antivielu veidošanos pret VWF un FVIII, kā arī saistošo antivielu veidošanos pret VWF, furīnu, Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) olbaltumvielu un peles IgG. Netika konstatēta ārstēšanas izraisīta neitralizējošo antivielu veidošanās pret cilvēka VWF vai neitralizējošo antivielu veidošanās pret cilvēka rFVIII. Vienai no 100 pētāmām personām, kura klīniskajos pētījumos pirms ķirurģiskas procedūras lietoja VEYVONDI, pēc operācijas tika konstatētas ārstēšanas izraisītas saistošās antivielas pret VWF; šajā gadījumā netika saņemti ziņojumi par nevēlamām notikumiem vai hemostatiskās iedarbības trūkumu. Pēc ārstēšanas ar VEYVONDI netika konstatētas saistošās antivielas pret piemaisījumiem, piemēram, r-furīnu, CHO olbaltumvielu vai peles IgG.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par Villebranda faktora pārdozēšanas simptomiem. Lielas pārdozēšanas gadījumā var rasties tromboemboliski notikumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi: asins koagulācijas faktori, Villebranda faktors, ATĶ kods: B02BD10

Darbības mehānisms

VEYVONDI ir rekombinants cilvēka Villebranda faktors (rVWF). VEYVONDI darbojas tieši tāpat kā endogēnais Villebranda faktors.

VEYVONDI lietošana ļauj koriģēt hemostatiskas anomālijas, kuras izpaužas pacientiem, kuri slimo ar Villebranda faktora deficītu (Villebranda slimību), divos līmeņos:

- VEYVONDI atjauno trombocītu adhēziju asinsvadu subendotēlijam asinsvada bojājuma vietā (jo tas saistās gan pie asinsvada subendotēlija matricas (piem., kolagēna), gan trombocīta membrānas), nodrošinot primāro hemostāzi, par ko liecina asiņošanas ilguma samazināšanās. Šis efekts parādās nekavējoties, un ir zināms, ka tas lielā mērā ir atkarīgs no proteīna polimerizācijas līmeņa;
- VEYVONDI rada novēlotu asociētā faktora VIII deficīta korekciju. Ievadot intravenozi, VEYVONDI saistās pie endogēnā faktora VIII (kas normāli rodas pacienta organismā) un, stabilizējot šo faktoru, novērš tā ātru noārdīšanos. Šī iemesla dēļ VEYVONDI ievadīšanas sekundārs efekts ir FVIII:C līmeņa atjaunošanās līdz normai. Paredzams, ka pēc pirmās infūzijas FVIII:C līmenis vairākiem pacientu palielinās virs 40% sešu stundu laikā un sasniedz maksimumu 24 stundu laikā atkarībā no FVIII:C līmeņa sākuma stāvoklī.

VEYVONDI ir rVWF, kas satur īpaši lielus multimērus papildus visiem plazmā esošajiem multimēriem, jo tas ražošanas procesa laikā netiek pakļauts proteolīzei, ko izraisa ADAMTS13.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīnisko drošumu, efektivitāti un FK datus novērtēja 4 pabeigtos pētījumos (070701, 071001, 071101 un 071301), kuros tika iekļauti pacienti ar VWD. Klīniskās izstrādes laikā VEYVONDI kopumā saņēma 112 unikālas pētāmās personas (100 unikālas pētāmās personas ar VWD pētījumos 070701, 071001, 071101 un 071301 un 12 pētāmās personas ar A hemofiliju pētījumā 071104).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus VEYVONDI visās pediatrikās populācijas apakšgrupās par Villebranda slimības ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VEYVONDI farmakokinētika (FK) tika noteikta trīs klīniskajos pētījumos, novērtējot VWF:RCo līmeni plazmā, Villebranda faktora antigēna līmeni plazmā (VWF:Ag) un Villebranda kolagēna saistīšanās aktivitāti (*Willebrand Collagen Binding Activity*, VWF:CB). Visos trīs pētījumos pētāmās personas tika izmeklētas brīdī, kad nenotika asiņošana. Laika periodā līdz sešām stundām pēc vienreizējas VEYVONDI infūzijas tika konstatēta ilgstoša FVIII:C palielināšanās.

5. tabulā apkopoti VEYVONDI FK rādītāji pēc 50 SV/kg VWF:RCo (FK₅₀) vai 80 SV/kg VWF:RCo (FK₈₀) infūzijas. Vidējais infūzijas ilgums bija 16,5 minūtes (SN ± 3,51 minūte), ievadot 50 SV/kg (FK₅₀), un 11,8 minūtes (± 2,86 minūtes), ievadot 80 SV/kg VWF:RCo (FK₈₀).

5. tabula. VWF:RCo farmakokinētiskais novērtējums^f

Parametrs	1. fāze, FK ₅₀ VEYVONDI kopā ar alfa oktokogu ^g (pētījums 070701) Vidējais (95% TI) SN	3. fāze, FK ₅₀ VEYVONDI (pētījums 071001) Vidējais (95% TI) SN	3. fāze, FK ₈₀ VEYVONDI (pētījums 071001) Vidējais (95% TI) SN	Ķirurģija, FK ₅₀ VEYVONDI (pētījums 071101) Vidējais (95% TI) SN
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
TI ^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 pie 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}/Deva^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[stundas], ^b[dl/kg/stundās], ^c[(SV/dl)/(SV VWF:RCo/kg)], ^d[(h*SV/dl)], ^e[(h*SV/dl)/(SV VWF:RCo/kg)],

^f[tika izmantotas dažādas VWF:RCo analīzes ar atšķirīgu jutību un darbības diapazonu: 1. fāze — automātiska analīze 0,08–1,50 SV/ml un jutīga manuāla analīze 0,01–0,08 SV/ml; 3. fāze — automātiska analīze 0,08–1,50 SV/ml],

^g Šajā pētījumā izmantoja ADVATE — rekombinanto faktoru VIII

Veicot abu pētījumu — 070701 un 071001 — kombinēto datu izpēti, tika konstatēts, ka pēc VEYVONDI ievadīšanas (50 SV/kg VWF:RCo) un kombinētas VEYVONDI un alfa oktokoga ievadīšanas (50 SV/kg VWF:RCo un 38,5 SV/kg rFVIII) rodas statistiski nozīmīgs (5% līmenī) ilgāks VWF:RCo vidējais uzturēšanās laiks organismā, statistiski nozīmīgs (5% līmenī) ilgāks terminālais eliminācijas pusperiods un statistiski nozīmīgs (5% līmenī) lielāks AUC_{0-inf} salīdzinājumā ar pdVWF un pdFVIII ievadīšanu (50 SV/kg pdVWF:RCo un 38,5 SV/kg pdFVIII).

Turklāt tika veikta VEYVONDI FK novērtējums pēc vienas devas un vairāku devu ievadīšanas pētījumā 071301, kurā tika pētīta ilgstoša profilaktiska ārstēšana kopumā 23 pacientiem ar smagu VWD (N = 3 1. tips, N = 1 2.A tips, N = 1 2.B tips, N = 18 3. tips). Šajā novērtējumā iegūtie FK parametri apstiprināja iepriekšējo pētījumu rezultātus (skatīt iepriekš 5. tabulu) un, statistiski salīdzinot galvenos VWF FK parametrus profilaktiskās ārstēšanas sākumā un 12. mēnesī, neatklāja nekādas nozīmīgas atšķirības.

VWF FK datus (N = 100) dažādajos pētījumos novērtēja, izmantojot populācijas FK modelēšanu un simulācijas metodi. Šie rezultāti apstiprināja, ka VWF:RCo FK ir neatkarīga gan no devas (diapazons: no 2,0 līdz 80 SV/kg), gan no laika (līdz 1,5 gadiem). Līdzmainīgo novērtējums neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma un rases ietekmi uz VWF:RCo FK; ķermeņa masa bija noteikta kā nozīmīgs līdzmainīgais.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi par kancerogenitāti, ietekmi uz fertilitāti un augļa attīstību nav veikti. Cilvēka placentas perfūzijas modelī *ex vivo* pierādīts, ka VEYVONDI nešķērso cilvēka placentāro barjeru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nātrija citrāts (E 331)
Glicīns (E 640)
Trehalozes dihidrāts
Mannīts (E 421)
Polisorbāts 80 (E 433)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 3 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulveris

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs iepakojums satur:

- pulveri flakonā (I tipa stikls) ar butilgumijas aizbāzni;
- 5 ml šķīdinātāja flakonā (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni (hlorbutils vai brombutils);
- vienu sagatavošanas ierīci (Mix2Vial).

VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs iepakojums satur:

- pulveri flakonā (I tipa stikls) ar butilgumijas aizbāzni;
- 10 ml šķīdinātāja flakonā (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutils);
- vienu sagatavošanas ierīci (Mix2Vial).



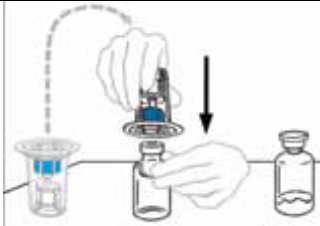
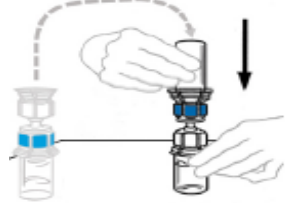

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

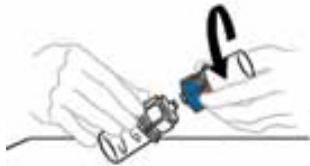
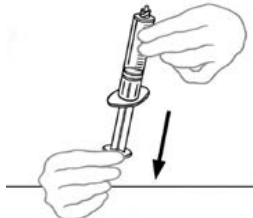

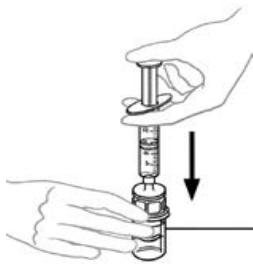
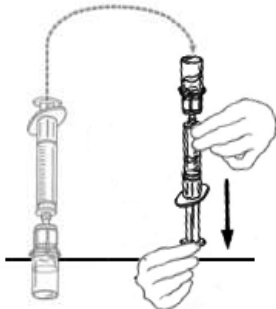

Vispārīgi norādījumi

- Pārbaudiet derīguma termiņu un nodrošiniet, lai VEYVONDI pulveris un ūdens injekcijām (šķīdinātājs) pirms sagatavošanas būtu istabas temperatūrā. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes.
- Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas, izmantojot antiseptisku tehniku (tīra vide ar minimālu mikroorganismu klātbūtni). Nomazgājiet rokas un uzvelciet tīrus izmeklēšanas cimdus (cimdu lietošana nav obligāta).
- Sagatavotās zāles (pēc pulvera un līdzī pievienotā ūdens sajaukšanas) izmantojiet pēc iespējas ātrāk, un ne vēlāk kā trīs stundu laikā. Sagatavotās zāles var uzglabāt ne ilgāk kā trīs stundas istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

- Nodrošiniet, lai VEYVONDI pulvera flakons un sterilizētais ūdens injekcijām (šķīdinātājs) pirms sagatavošanas būtu istabas temperatūrā.
- Šīm zālēm izmantojiet plastmasas šļirci, jo zāļu sastāvā esošās olbaltumvielas mēdz pielipt stikla šļirci virsmai.
- Alfa vonikogu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot alfa oktokogu (ADVATE).

Instrukcijas sagatavošanai un ievadīšanai

	Darbības	Piemērs attēla veidā
1	Noņemiet VEYVONDI pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus, atsedzot gumijas aizbāžņu centrālo daļu.	
2	Dezinficējiet katru aizbāzni ar atsevišķu sterilu spirtotu salveti (vai citu piemērotu sterilu šķīdumu, ko ieteicis ārsts vai hemofilijas ārstēšanas centrs), vairākas sekundes berzējot aizbāzni. Ļaujiet gumijas aizbāžņim nožūt. Novietojiet flakonus uz līdzenas virsmas.	
3	Atveriet Mix2Vial ierīces iepakojumu, pilnībā noplēšot tā vāku un nepieskaroties iepakojuma saturam. Neizņemiet Mix2Vial ierīci no iepakojuma.	NP
4	Pagrieziet iepakojumu, kurā ir ievietota Mix2Vial ierīce, ar apakšu uz augšu un uzlieciet to uz šķīdinātāja flakona augšpusi. Stingri iespiediet ierīces zilo plastmasas radzi šķīdinātāja flakona aizbāžņa centra, spiežot taisni leju. Satveriet iepakojumu aiz malas un noceliet to no Mix2Vial ierīces. Rīkojieties uzmanīgi, lai nepieskartos caurspīdīgajai plastmasas radzei. Tagad Mix2Vial ierīce ir pievienota šķīdinātāja flakonam un to var pievienot VEYVONDI flakonam.	
5	Lai pievienotu šķīdinātāja flakonu VEYVONDI flakonam, pagrieziet šķīdinātāja flakonu ar apakšu uz augšu un uzlieciet to uz VEYVONDI pulvera flakona augšpusi. Pilnībā iespiediet caurspīdīgo plastmasas radzi VEYVONDI flakona aizbāžņī, stingri spiežot taisni leju. Tas jādara nekavējoties, lai šķidrums netiktu piesārņots ar mikroorganismiem. Vakuuma dēļ šķīdinātājs ieplūst VEYVONDI flakonā. Pārlicinieties, ka viss šķīdinātājs ir pārņests. Nelietot, ja ir zuduši vakuuma apstākļi un šķīdinātājs neieplūst VEYVONDI flakonā.	
6	Rūpīgi un nepārtraukti virpiniet savienotos flakonus vai ļaujiet sagatavotajām zālēm pastāvēt 5 minūtes un pēc tam uzmanīgi virpiniet flakonus, lai pulveris pilnībā izšķīstu. Nekratiet. Kratīšana nevēlami ietekmē zāles. Pēc sagatavošanas neatdzesēt.	

7	<p>Atvienojiet Mix2Vial abas puses vienu no otras, ar vienu roku turot caurspīdīgo Mix2Vial ierīces plastmasas pusi, kas pievienota VEYVONDI flakonam, un ar otru roku turot zilo Mix2Vial ierīces plastmasas pusi, kas pievienota šķīdinātāja flakonam. Grieziet zilo plastmasas pusi pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam un uzmanīgi velciet abus flakonus prom vienu no otra. Nepieskarieties plastmasas savienotāja galam, kas pievienots VEYVONDI flakonam ar izšķīdināto pulveri. Novietojiet VEYVONDI flakonu uz līdzenas darba virsmas. Izmetiet tukšo šķīdinātāja flakonu.</p>	
8	<p>Ievelciet gaisu tukšā sterilā vienreizējās lietošanas šļircē, atvelkot virzuli. Gaisa daudzumam jāatbilst sagatavotā VEYVONDI daudzumam, ko vēlaties ievilkt no flakona.</p>	
9	<p>Turot VEYVONDI flakonu (kas satur sagatavotās zāles) uz līdzenas darba virsmas, pievienojiet šļirci caurspīdīgajam plastmasas savienotājam un grieziet šļirci pulksteņrādītāju kustības virzienā.</p>	
10	<p>Turiet flakonu ar vienu roku un ar otru roku iespiediet visu gaisa daudzumu no šļirces flakonā.</p>	
11	<p>Apgrieziet pievienoto šļirci un VEYVONDI flakonu tā, lai flakons atrastos augšpusē. Neaizmirstiet turēt nospiestu šļirces virzuli. Ievelciet VEYVONDI šļircē, lēnām atvelkot virzuli.</p>	
12	<p>Nevelciet šķīdumu iekša un ārā no šļirces flakonā. Šāda rīcība var kaitēt zālēm. Tiklīdz esat gatavs veikt infūziju, atvienojiet šļirci, pagriežot to pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. Vizuāli pārbaudiet šļirci, vai tajā nav redzamas daļiņas; šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja redzamas pārslas vai daļiņas, nelietojiet šķīdumu un informējiet ārstu.</p>	

13	<p>Ja devas sagatavošanai nepieciešams vairāk nekā viens VEYVONDI flakons</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atstājiet šļirci pievienotu flakonam, kamēr sagatavojat papildu flakonu. • Veiciet iepriekš aprakstītās sagatavošanas darbības (no 2. līdz 8.), lai sagatavotu papildu VEYVONDI flakonu, katram flakonam izmantojot atsevišķu Mix2Vial ierīci. 	
14	<p>Vienā šļircē var ievilkt divu flakonu saturu.</p> <p>PIEZĪME. iespiežot gaisu otrajā VEYVONDI flakonā, ko paredzēts ievilkt šļircē, turiet flakonu un pievienoto šļirci ar flakonu augšpusē.</p>	

Instrukcijas ievadīšanai

Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai šļircē nav redzamas daļiņas un vai šķīdums nav mainījis krāsu (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Pēc sagatavošanas **zāļu flakonā var būt redzamas** dažas pārslas vai daļiņas. Mix2Vial ierīcē iestrādātais filtrs pilnībā nofiltrēs šīs daļiņas. Filtrēšana neietekmē devas aprēķināšanu. **Šķīdumu šļircē** nedrīkst lietot, ja tas pēc filtrācijas ir duļķains vai tajā ir pārslas vai daļiņas.

1. Šļircei, kas satur VEYVONDI šķīdumu, pievienojiet infūzijas adatu. Komforta nolūkā ieteicams izmantot infūzijas komplektu ar atbalsta plāksnītēm (tauriņveida). Pavērsiet adatas galu uz augšu un, viegli uzsitot pa šļirci ar pirkstu un lēnām un uzmanīgi izspiežot gaisu no šļirces un adatas, atbrīvojiet šķīdumu no gaisa burbuļiem.
2. Uzlieciet žņaugu un sagatavojiet infūzijas vietu, labi notīrot ādu ar sterilu spirta plāksnīti (vai citu piemērotu sterilu šķīdumu, ko ieteicis ārsts vai hemofilijas ārstēšanas centrs).
3. Ieduriet adatu vēnā un noņemiet žņaugu. Lēnām ievadiet VEYVONDI. Ievadīšanas ātrums nedrīkst pārsniegt 4 ml minūtē. Atvienojiet tukšo šļirci. Ja devas ievadīšanai nepieciešamas vairākas šļirces, pēc kārtas pievienojiet papildu šļirces ar VEYVONDI un ievadiet zāles.
Piezīme.
Neizņemiet tauriņveida adatu, kamēr nav ievadītas zāles no visām šļircēm, un nepieskarities Luer pieslēgvietai, kas atrodas savienojuma vietā ar šļirci.
Ja parakstīts rekombinantais faktors VIII, tad rekombinanto faktoru VIII ievadiet 10 minūšu laikā pēc VEYVONDI infūzijas pabeigšanas.
4. Izvelciet adatu no vēnas un ar sterilu marli piespiediet infūzijas vietu vairākas minūtes.

Ja nepieciešams liels VEYVONDI tilpums, drīkst apvienot divu VEYVONDI flakonu saturu. Katra sagatavotā VEYVONDI flakona saturu var ievilkt vienā šļircē. Tomēr šādos gadījumos sākotnēji sagatavoto VEYVONDI šķīdumu nedrīkst vairāk atšķaidīt.

Šķīdums lēnām jāievada intravenozi, nepārsniedzot maksimālo ātrumu 4 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelieciet vāciņu atpakaļ uz adatas. Lai nodrošinātu pareizu likvidāciju, ievietojiet adatu, šļirci un tukšo(-os) VEYVONDI un šķīdinātāja flakonu(-us) konteinerā asiem priekšmetiem ar biežām sienām. Neizmetiet šos piederumus parastos sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1298/001

EU/1/18/1298/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums 2018. gada 31. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (650 SV)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
vonicoģ alfa (rekombinants cilvēka Villebranda faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Pēc sagatavošanas ar 5 ml ūdens injekcijām 1 flakons satur 650 SV alfa vonikoga, aptuveni 130 SV/ml.
Specifiskā aktivitāte: apm. 110 SV VWF:RCo/mg proteīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīģviegas: nātrija citrāts, glicīns, trehalozes dihidrāts, mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
Papildu informāģiju skatīt lietošanas instrukģijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātāģis injekģiju šķīduma pagatavoģanai

Saturs: 1 flakons ar pulveri, 1 flakons ar šķīdinātāģu (5 ml), 1 Mix2Vial ierģce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietoģanai pēc zāģu sagatavoģanas.
Tikai vienreizģjai lietoģanai.
Pirms lietoģanas izlasiet lietoģanas instrukģiju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀģANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEģAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅģ

Der. līdz

Izlietot nekavģjoties vai 3 stundu laikā pēc sagatavoģanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

1221 Vienna

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1298/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

VEYVONDI 650 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VEYVONDI 650 SV
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
vonicoģ alfa
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (5 ml)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs zālēm VEYVONDI
Ūdens injekcijām
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (1300 SV)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
vonicoģ alfa (rekombinants cilvēka Villebranda faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Pēc sagatavošanas ar 10 ml ūdens injekcijām 1 flakons satur 1300 SV alfa vonikoga, aptuveni
130 SV/ml.
Specifiskā aktivitāte: apm. 110 SV VWF:RCo/mg proteīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīģviegas: nātrija citrāts, glicīns, trehalozes dihidrāts, mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
Papildu informāģiju skatīt lietošanas instrukģijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātāģis injekģiju šķīduma pagatavoģanai

Saturs: 1 flakons ar pulveri, 1 flakons ar šķīdinātāģu (10 ml), 1 Mix2Vial ierģģe

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietoģanai pēc zāģģu sagatavoģanas.
Tikai vienreizģjai lietoģanai.
Pirms lietoģanas izlasiet lietoģanas instrukģiju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Izlietot nekavģģoties vai 3 stundu laikā pēc sagatavoģanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

1221 Vienna

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1298/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

VEYVONDI 1300 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VEYVONDI 1300 SV
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
vonicoģ alfa
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (10 ml)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs zālēm VEYVONDI
Ūdens injekcijām
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai vonicoq alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VEYVONDI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VEYVONDI lietošanas
3. Kā lietot VEYVONDI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VEYVONDI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VEYVONDI un kādam nolūkam to lieto

VEYVONDI satur aktīvo vielu alfa vonikogu, kas ir rekombinants cilvēka Villebranda faktors (*recombinant human von Willebrand factor*, rVWF). Tas darbojas tieši tāpat kā cilvēka organismā esošais dabīgais Villebranda faktors (VWF). VWF ir koagulācijas faktora VIII nesējmolekula, un tā ir iesaistīta asins recēšanas procesā, nodrošinot trombocītu piesaistīšanos brūcēm, lai veicinātu asins recekļu veidošanos. VWF trūkums palielina asiņošanas iespējamību.

VEYVONDI tiek izmantots asiņošanas epizožu, tostarp asiņošanas ķirurģisko procedūru laikā, profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma), kuriem diagnosticēta Villebranda slimība. Šīs zāles lieto, ja ārstēšana ar citām zālēm (desmopresīnu) nav iespējama vai ir neefektīva.

Villebranda slimība ir iedzimti asins recēšanas traucējumi, kurus izraisa Villebranda faktora trūkums vai nepietiekams daudzums. Šīs slimības pacientiem nenotiek normāla asins recēšana, tāpēc pagarinās asiņošanas laiks. Villebranda faktora (VWF) ievadīšana novērš Villebranda faktora trūkumu.

2. Kas Jums jāzina pirms VEYVONDI lietošanas

Nelietojiet VEYVONDI

- ja Jums ir alerģija pret alfa vonikogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peļu vai kāmjū olbaltumvielām.

Ja neesat par to drošs, vaicājiet ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VEYVONDI lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pastāv iespēja, ka Jums var rasties paaugstinātas jutības reakcija (smaga, pēkšņa alerģiska reakcija) pret VEYVONDI. Ārstam Jūs jāinformē par smagu alerģisku reakciju agrīniem simptomiem, piemēram, paātrinātu sirdsdarbību, izsitumiem, nātreni, reljefiem izsitumiem, vispārēju niezi, lūpu un mēles pietūkumu, apgrūtinātu elpošanu, sēkšanu, spiedošu sajūtu krūtīs, ātru sirdsdarbību, aizliktu

degunu, apsārtušu acu gļotādu, vispārēju sliktu pašsajūtu un reiboni. Tie var būt agrīni paaugstinātas jutības reakcijas simptomi. **Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet infūziju un sazinieties ar ārstu. Smagu simptomu, tostarp apgrūtinātas elpošanas un ģīboņa, gadījumā nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.**

Pacienti, kuriem veidojas inhibitori

Dažiem pacientiem, kuri saņem šīs zāles, var veidoties inhibitori (antivielas) pret VWF. Šie inhibitori, it īpaši lielā daudzumā, var negatīvi ietekmēt zāļu pareizu darbību. Jūs rūpīgi uzraudzīs, vai Jums neveidojas šie inhibitori.

- Ja Jums nemazinās asiņošana, lietojot VEYVONDI, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Ja, lietojot VEYVONDI, VWF vai faktors VIII nesasniedz paredzēto līmeni plazmā atbilstoši ārsta veiktajām analizēm vai asiņošanu nav iespējams pietiekami kontrolēt, tas var būt VWF vai faktora VIII antivielu dēļ. To pārbaudīs ārsts. Lai kontrolētu asiņošanu, Jums var būt jālieto lielāka VEYVONDI vai faktora VIII deva vai pat pavisam citas zāles. Nepalieldiniet VEYVONDI kopējo devu, kas nepieciešama asiņošanas mazināšanai, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja iepriekš ārstēšanā esat saņēmis no plazmas iegūtus VWF koncentrātus, Jums var būt vājāka atbildes reakcija pēc VEYVONDI ievadīšanas, jo asinīs jau var būt antivielas. Iespējams, ārstam deva būs jākorģē atbilstoši laboratorisko analīžu rezultātiem.

Tromboze un embolija

Pastāv trombotisku notikumu rašanās risks, ja Jums ir klīniski vai laboratoriski nosakāmi riska faktori. Tāpēc ārsts Jūs novēros, vai Jums neparādās agrīnas trombozes pazīmes.

FVIII zāles var saturēt atšķirīgu VWF daudzumu. Tāpēc, ja kopā ar VEYVONDI tiek ievadītas FVIII zāles, tās drīkst saturēt tikai FVIII.

Ja Jums kādreiz ir bijuši asins recekļi vai nosprostojies asinsvads (trombemboliskas komplikācijas), nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Bērni un pusaudži

VEYVONDI nav apstiprināts lietošanai bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un VEYVONDI

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka VEYVONDI ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

VEYVONDI satur nātriju

Šīs zāles satur 5,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 650 SV flakonā vai 10,4 mg nātrija katrā 1300 SV flakonā.

Tas ir līdzvērtīgi 2,2% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg un deva ir 80 SV/ķermeņa masas kg.

Tas jāievēro, ja Jums ir kontrolēta nātrija diēta.

3. Kā lietot VEYVONDI

Ārstēšanu ar VEYVONDI uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze Villebranda slimības pacientu ārstēšanā.

Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo VEYVONDI devu (starptautiskajās vienībās vai SV). Deva ir atkarīga no:

- ķermeņa masas,
- asiņošanas vietas,
- asiņošanas stipruma,
- Jūsu klīniskā stāvokļa,
- nepieciešamās ķirurģiskās procedūras,
- VWF aktivitātes līmeņa asinīs pēc ķirurģiskās procedūras,
- slimības smaguma pakāpes.

Ārsts var veikt Jums asins analīzes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams Villebranda faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiks veikta plaša ķirurģiskā operācija.

Asiņošanas epizožu ārstēšana

Ārsts aprēķinās Jums piemērotāko devu, cik bieži un cik ilgi Jums jālieto VEYVONDI.

Ja rodas neliela asiņošana (piem., deguna asiņošana, asiņošana mutes dobumā, smaga asiņošana menstruāciju laikā), katra sākotnējā deva parasti ir no 40 līdz 50 SV/kg, bet izteiktai asiņošanai (smaga vai uz ārstēšanu nereaģējoša deguna asiņošana, smaga asiņošana menstruāciju laikā, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, centrālās nervu sistēmas trauma, asiņošana locītavā vai asiņošana pēc traumas), katra sākotnējā deva ir no 50 līdz 80 SV/kg. Sekojošas devas (ja klīniski nepieciešamas) ir no 40 līdz 50 SV/kg reizi 8 līdz 24 stundās nelielai asiņošanai tik ilgi, cik klīniski nepieciešams, un no 40 līdz 60 SV/kg izteiktai asiņošanai aptuveni 2-3 dienas.

Ja Jums šķiet, ka VEYVONDI neiedarbojas pietiekami labi, konsultējieties ar ārstu. Ārsts veiks pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams Villebranda faktora līmenis. Ja Jūs lietosiet VEYVONDI mājās, ārsts Jums parādīs, kā veikt zāļu infūziju un cik daudz tās lietot.

Asiņošanas profilakse plānveida ķirurģiskas procedūras gadījumā

Lai novērstu pārmērīgu asiņošanu, 3 stundu laikā pirms ķirurģiskās procedūras ārsts noteiks FVIII:C līmeni. Ja Jūsu FVIII līmenis nav pietiekams, ārsts 12–24 stundas pirms plānveida operācijas sākuma Jums var ievadīt VEYVONDI devu 40–60 SV/kg (deva pirms operācijas), lai palielinātu FVIII līmeni līdz mērķa līmenim (0,4 SV/ml nelielai un vismaz 0,8 SV/ml apjomīgai ķirurģiskai procedūrai).

1 stundas laikā pirms operācijas Jūs saņemsiet VEYVONDI devu atkarībā no novērtējuma, kas veikts 3 stundas pirms operācijas. Deva ir atkarīga no pacienta VWF un FVIII līmeņa, paredzamās asiņošanas veida un stipruma.

Profilaktiska ārstēšana

Parastā sākuma deva ilgstošai asiņošanas epizožu profilaksei ir 40–60 SV/kg divas reizes nedēļā. Devu var pielāgot līdz maksimāli 80 SV/kg vienu līdz trīs reizes nedēļā atkarībā no Jūsu stāvokļa un tā, cik labi VEYVONDI Jums iedarbojas. Ārsts aprēķinās vispiemērotāko devu, cik bieži un cik ilgi Jums jāsaņem VEYVONDI.

Kā ievada VEYVONDI

Parasti ārsts vai medmāsa ievada VEYVONDI infūzijas veidā vēnā (intravenozi). Sīkāku informāciju par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

VEYVONDI nav apstiprināts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Ja esat lietojis VEYVONDI vairāk nekā noteikts

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam. Ja esat ievadījis VEYVONDI vairāk nekā ieteikts, pēc iespējas ātrāk pastāstiet to ārstam. Nejausi ievadot lielu devu, var pastāvēt asins recekļu (trombozes) veidošanās risks.

Ja esat aizmirsis lietot VEYVONDI

- Neievadiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ievadiet nākamo infūziju, kā paredzēts, un turpiniet lietot zāles, kā ārsts Jums ieteicis.

Ja pārtraucat lietot VEYVONDI

Nepārtrauciet lietot VEYVONDI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums var rasties nopietna alerģiska reakcija pret VEYVONDI.

Jums **nekavējoties jāpārtrauc infūzija un jāsazinās ar ārstu**, ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem smagu alerģisku reakciju simptomiem:

- izsitumi vai nātrene, vispārēja ķermeņa nieze;
- spiedoša sajūta rīklē, sāpes vai spiedoša sajūta krūtīs;
- apgrūtināta elpošana, viegluma sajūta galvā, paātrināta sirdsdarbība;
- reibonis, slikta dūša vai ģībonis.

VEYVONDI lietošanas laikā ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša
- vemšana
- durstīšanas vai dedzināšanas sajūta infūzijas vietā
- diskomforta sajūta krūtīs
- reibonis
- griešanās sajūta
- asins recekļu veidošanās
- karstuma viļņi
- nieze
- augsts asinsspiediens
- muskuļu raustīšanās
- neparasta garšas sajūta
- paātrināta sirdsdarbība

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VEYVONDI

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
- Sagatavotās zāles izmantot 3 stundu laikā, lai izvairītos no bakteriālas kontaminācijas riska, jo zāles nesatur konservantus.
- Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums atbilstoši jāiznīcina.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VEYVONDI satur

Aktīvā viela ir alfa vonikogs (rekombinants cilvēka Villebranda faktors).

VEYVONDI 650 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri nomināli satur 650 starptautiskās vienības (SV) alfa vonikoga.
Pēc sagatavošanas ar 5 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja, VEYVONDI satur aptuveni 130 SV/ml alfa vonikoga.

VEYVONDI 1300 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri nomināli satur 1300 starptautiskās vienības (SV) alfa vonikoga.
Pēc sagatavošanas ar 10 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja, VEYVONDI satur aptuveni 130 SV/ml alfa vonikoga.

Citas sastāvdaļas ir:

- nātrija citrāts, glicīns, trehalozes dihidrāts, mannīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
- Skatīt 2. punkta sadaļu „VEYVONDI satur nātriju”.

VEYVONDI ārējais izskats un iepakojums

VEYVONDI ir balts līdz gandrīz balts pulveris. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai, kad ievilkta šļircē, šķīdumam jāizskatās dzidram, bezkrāsainam un tas nedrīkst saturēt pārsulas vai citas daļiņas.

Katrs iepakojums VEYVONDI 650 SV satur:

- pulveri stikla flakonā ar gumijas aizbāzni;
- 5 ml šķīdinātāja stikla flakonā ar gumijas aizbāzni;
- vienu sagatavošanas ierīci (Mix2Vial).

Katrs iepakojums VEYVONDI 1300 SV satur:

- pulveri stikla flakonā ar gumijas aizbāzni;
- 10 ml šķīdinātāja stikla flakonā ar gumijas aizbāzni;
- vienu sagatavošanas ierīci (Mix2Vial).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Ražotājs

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 ΕΛΛΑΣ 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
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcijas zāļu sagatavošanai un ievadišanai*Vispārīgi norādījumi*

Pārbaudiet derīguma termiņu un nodrošiniet, lai VEYVONDI pulveris un ūdens injekcijām (šķīdinātājs) pirms sagatavošanas būtu istabas temperatūrā. Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes.

Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas, izmantojot antiseptisku tehniku (tīra vide ar minimālu mikroorganismu klātbūtni). Nomazgājiet rokas un uzvelciet tīrus izmeklēšanas cimdus (cimdu lietošana nav obligāta).

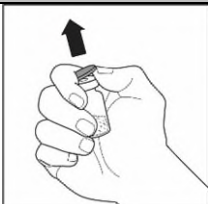

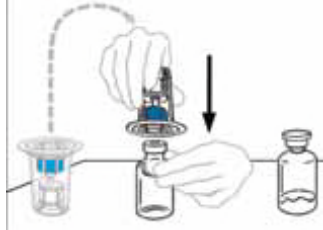
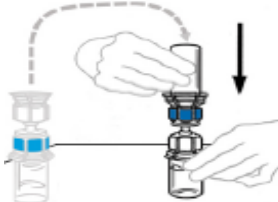

Sagatavotās zāles (pēc pulvera un līdzī pievienotā ūdens sajaukšanas) izmantojiet pēc iespējas ātrāk un ne vēlāk kā trīs stundu laikā. Sagatavotās zāles var uzglabāt ne ilgāk kā trīs stundas istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C. Sagatavotās zāles nedrīkst atdzesēt. Pēc trīs stundām likvidējiet tās.

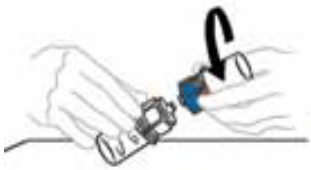
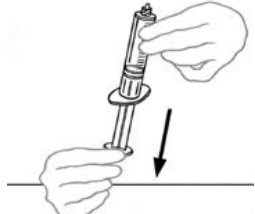

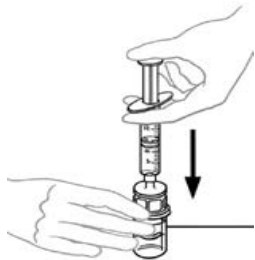
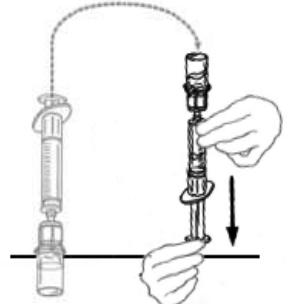

Nodrošiniet, lai VEYVONDI pulvera flakons un sterilizētais ūdens injekcijām (šķīdinātājs) pirms sagatavošanas būtu istabas temperatūrā.

Šīm zālēm izmantojiet plastmasas šļirces, jo zāļu sastāvā esošās olbaltumvielas mēdz pielipt stikla šļirču virsmai.

VEYVONDI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot alfa oktokogu (ADVATE).

Sagatavošanas instrukcijas

	Darbības	Piemērs attēla veidā
1	Noņemiet VEYVONDI pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus, atsedzot gumijas aizbāžņu centrālo daļu.	
2	Dezinficējiet katru aizbāzni ar atsevišķu sterilu spirtotu salveti (vai citu piemērotu sterilu šķīdumu, ko ieteicis ārsts vai hemofilijas ārstēšanas centrs), vairākas sekundes berzējot aizbāzni. Ļaujiet gumijas aizbāžņiem nožūt. Novietojiet flakonus uz līdzenas virsmas.	
3	Atveriet Mix2Vial ierīces iepakojumu, pilnībā noplēšot tā vāku un nepieskaroties iepakojuma saturam. Neizņemiet Mix2Vial ierīci no iepakojuma.	NP
4	Pagrieziet iepakojumu, kurā ir ievietota Mix2Vial ierīce, ar apakšu uz augšu un uzlieciet to uz šķīdinātāja flakona augšpusi. Stingri iespiediet ierīces zilo plastmasas radzi šķīdinātāja flakona aizbāžņa centrā, spiežot taisni leju. Satveriet iepakojumu aiz malas un noceliet to no Mix2Vial ierīces. Rīkojieties uzmanīgi, lai nepieskartos caurspīdīgajai plastmasas radzei. Tagad Mix2Vial ierīce ir pievienota šķīdinātāja flakonam un to var pievienot VEYVONDI flakonam.	
5	Lai pievienotu šķīdinātāja flakonu VEYVONDI flakonam, pagrieziet šķīdinātāja flakonu ar apakšu uz augšu un uzlieciet to uz VEYVONDI koncentrāta flakona augšpusi. Pilnībā iespiediet caurspīdīgo plastmasas radzi VEYVONDI flakona aizbāznī, stingri spiežot taisni leju. Tas jādara nekavējoties, lai šķidrums netiktu piesārņots ar mikroorganismiem. Vakuuma dēļ šķīdinātājs ieplūst VEYVONDI flakonā. Pārlicinieties, ka viss šķīdinātājs ir pārnestš. Nelietot, ja ir zuduši vakuuma apstākļi un šķīdinātājs neieplūst VEYVONDI flakonā.	
6	Rūpīgi un nepārtraukti virpiniet savienotos flakonus vai ļaujiet sagatavotajām zālēm pastāvēt 5 minūtes un pēc tam uzmanīgi virpiniet flakonus, lai pulveris pilnībā izšķīst. Nekratiet. Kratīšana nevēlami ietekmē zāles. Pēc sagatavošanas neatdzesēt.	

7	<p>Atvienojiet Mix2Vial abas puses vienu no otras, ar vienu roku turot caurspīdīgo Mix2Vial ierīces plastmasas pusi, kas pievienota VEYVONDI flakonam, un ar otru roku turot zilo Mix2Vial ierīces plastmasas pusi, kas pievienota šķīdinātāja flakonam. Griežiet zilo plastmasas pusi pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam un uzmanīgi velciet abus flakonus prom vienu no otra. Nepieskarieties plastmasas savienotāja galam, kas pievienots VEYVONDI flakonam ar izšķīdinātājam zālēm. Novietojiet VEYVONDI flakonu uz līdzenas darba virsmas. Izmetiet tukšo šķīdinātāja flakonu.</p>	
8	<p>Ievelciet gaisu tukšā sterilā vienreizējās lietošanas plastmasas šļircē, atvelkot virzuli. Gaisa daudzumam jāatbilst sagatavotā VEYVONDI daudzumam, ko vēlaties ievilkt no flakona.</p>	
9	<p>Turot VEYVONDI flakonu (kas satur sagatavotās zāles) uz līdzenas darba virsmas, pievienojiet šļirci caurspīdīgajam plastmasas savienotājam, griežot šļirci pulksteņrādītāju kustības virzienā.</p>	
10	<p>Turiet flakonu ar vienu roku un ar otru roku iespiediet visu gaisa daudzumu no šļirces flakonā.</p>	
11	<p>Apgrīziet pievienoto šļirci un VEYVONDI flakonu tā, lai flakons atrastos augšpusē. Neaizmirstiet turēt nospiestu šļirces virzuli. Ievelciet VEYVONDI šļircē, lēnām atvelkot virzuli.</p>	
12	<p>Nevelciet šķīdumu iekšā un ārā no šļirces flakonā. Šāda rīcība var kaitēt zālēm. Tiklīdz esat gatavs veikt infūziju, atvienojiet šļirci, pagriežot to pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. Vizuāli pārbaudiet šļirci, vai tajā nav redzamas daļiņas; šķīdumam šļircē ir jābūt dzidram. Ja redzamas pārslas vai daļiņas, nelietojiet šķīdumu un informējiet ārstu.</p>	

13	<p>Ja devas sagatavošanai nepieciešams vairāk nekā viens VEYVONDI flakons:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atstājiet šļirci pievienotu flakonam, kamēr sagatavojat papildu flakonu. • Veiciet iepriekš aprakstītās sagatavošanas darbības (no 2. līdz 8.), lai sagatavotu papildu VEYVONDI flakonu, katram flakonam izmantojot atsevišķu Mix2Vial ierīci. 	
14	<p>Vienā šļircē var ievilkt divu flakonu saturu.</p> <p>PIEZĪME. Iespiežot gaisu otrajā VEYVONDI flakonā, ko paredzēts ievilkt šļircē, turiet flakonu un pievienoto šļirci ar flakonu augšpusē.</p>	

Ievadīšanas instrukcija

Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai šļircē nav redzamas daļiņas un šķīdums nav mainījis krāsu (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Pēc sagatavošanas **zāļu flakonā var būt redzamas** dažas pārslas vai daļiņas. Mix2Vial ierīcē iestrādātais filtrs pilnībā nofiltrēs šīs daļiņas. Filtrēšana neietekmē devas aprēķināšanu. **Šķīdumu šļircē** nedrīkst lietot, ja tas pēc filtrācijas ir duļķains vai tajā ir pārslas vai daļiņas.

1. Šļircei, kas satur VEYVONDI šķīdumu, pievienojiet infūzijas adatu. Komforta nolūkā ieteicams izmantot infūzijas komplektu ar atbalsta plāksnītēm (tauriņveida). Pavērsiet adatas galu uz augšu un, viegli uzsitot pa šļirci ar pirkstu un lēnām un uzmanīgi izspiežot gaisu no šļirces un adatas, atbrīvojiet šķīdumu no gaisa burbuļiem.
2. Uzlieciet žņaugu un sagatavojiet infūzijas vietu, labi notīrot ādu ar sterilu spirta plāksnīti (vai citu piemērotu sterilu šķīdumu, ko ieteicis ārsts vai hemofilijas ārstēšanas centrs).
3. Ieduriet adatu vēnā un noņemiet žņaugu. Lēnām ievadiet VEYVONDI. Ievadīšanas ātrums nedrīkst pārsniegt 4 ml minūtē. Atvienojiet tukšo šļirci. Ja devas ievadīšanai nepieciešamas vairākas šļirces, pēc kārtas pievienojiet papildu šļirces ar VEYVONDI un ievadiet zāles.
Piezīme.
Neizņemiet tauriņveida adatu, kamēr nav ievadītas zāles no visām šļircēm, un nepieskarities Luer pieslēgvietai, kas atrodas savienojuma vietā ar šļirci.
Ja parakstīts rekombinantais faktors VIII, tad rekombinanto faktoru VIII ievadiet 10 minūšu laikā pēc VEYVONDI infūzijas pabeigšanas.
4. Izvelciet adatu no vēnas un ar sterilu marli piespiediet infūzijas vietu vairākas minūtes.

Ja nepieciešams liels VEYVONDI tilpums, drīkst apvienot divu VEYVONDI flakonu saturu. Katra sagatavotā VEYVONDI flakona saturu var ievilkt vienā šļircē. Tomēr šādos gadījumos sākotnēji sagatavoto šķīdumu nedrīkst vairāk atšķaidīt.

Nelieciet vāciņu atpakaļ uz adatas. Lai nodrošinātu pareizu likvidāciju, ievietojiet adatu, šļirci un tukšo(-os) VEYVONDI un šķīdinātāja flakonu(-us) konteinerā asiem priekšmetiem ar biežām sienām. Neizmetiet šos piederumus parastos sadzīves atkritumos.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Asiņošanas epizožu ārstēšana (ārstēšana pēc nepieciešamības)

Devas un lietošanas biežums jāpielāgo individuāli atbilstoši klīniskai situācijai, ņemot vērā asiņošanas epizodes smagumu, asiņošanas vietu, pacienta slimību vēsturi un atbilstoši uzraudzītus attiecīgos klīniskos un laboratoriskos rādītājus (gan VWF:RCo, gan FVIII:C līmeni).

Ārstēšanas uzsākšana

Lai kontrolētu asiņošanu, VEYVONDI jāievada kopā ar rekombinanto faktoru VIII, ja FVIII:C līmenis ir <40% vai nav zināms. rFVIII devu aprēķina atbilstoši starpībai starp pacienta FVIII:C līmeni plazmā

sākuma stāvoklī un vēlamo maksimālo FVIII:C līmeni, lai sasniegtu atbilstošu FVIII:C līmeni plazmā, pamatojoties uz aptuveno vidējo atjaunošanos 0,02 (SV/ml)/(SV/kg). Pilna VEYVONDI deva pēc rFVIII ievadīšanas jāievada 10 minūšu laikā.

Devas aprēķināšana

VEYVONDI deva [SV] = deva [SV/kg] x ķermeņa masa [kg]

Turpmākas infūzijas

Ievadiet nākamo VEYVONDI devu no 40 SV līdz 60 SV/kg reizi 8 līdz 24 stundās atbilstoši 1. tabulā norādītajam devu diapazonam vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams. Lielas asiņošanas gadījumā uzturiet VWF:RCo līmeni lielāku par 50% tik ilgi, cik nepieciešams.

1. tabula. Devas ieteikumi nelielu un lielu asiņošanu ārstēšanai

Asiņošana	Sākuma deva ^a (SV VWF:RCo/ķermeņa masas kg)	Turpmākā deva
Neliela (piem., deguna asiņošana, asiņošana mutes dobumā, smaga asiņošana menstruāciju laikā)	no 40 līdz 50 SV/kg	no 40 līdz 50 SV/kg reizi 8 līdz 24 stundās (vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams)
Liela ^b (piem., smaga vai uz ārstēšanu nereaģējoša deguna asiņošana, smaga asiņošana menstruāciju laikā, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, centrālās nervu sistēmas trauma, asiņošana locītavā vai asiņošana pēc traumas)	no 50 līdz 80 SV/kg	no 40 līdz 60 SV/kg reizi 8 līdz 24 stundās aptuveni 2–3 dienas (vai tik ilgi, cik tas ir klīniski nepieciešams)

^aJa tiek ievadīts rFVIII, norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu skatīt rFVIII lietošanas instrukcijā.

^bAsiņošanu uzskata par lielu, ja ir nepieciešama vai varētu būt nepieciešama eritrocītu masas pārlišana vai ja asiņošana notiek anatomiski būtiskā vietā (piem., asiņošana galvaskausa iekšienē vai kuņģa-zarnu traktā).

Asiņošanas profilakse un ārstēšana plānveida ķirurģiskas procedūras gadījumā

Pirms jebkādas ķirurģiskās procedūras novērtējiet FVIII:C līmeni. Ieteicamais minimālais mērķa līmenis nelielas operācijas un mutes dobuma ķirurģiskas procedūras gadījumā ir 0,4 SV/ml un plašas operācijas gadījumā — 0,8 SV/ml.

Lai nodrošinātu endogēnā FVIII minimālo pirmsoperācijas līmeni (vismaz 0,4 SV/ml nelielai operācijai un mutes dobuma ķirurģiskai procedūrai un 0,8 SV/ml plašai operācijai), 12–24 stundas pirms plānveida operācijas sākuma var ievadīt VEYVONDI devu 40–60 SV/kg (deva pirms operācijas). 1 stundas laikā pirms operācijas pacientiem jāsaņem VEYVONDI deva atkarībā no novērtējuma, kas veikts 3 stundas pirms operācijas. Deva ir atkarīga no pacienta VWF un FVIII līmeņa, asiņošanas veida un stipruma.

Ja FVIII:C līmenis neatbilst ieteiktajam mērķa līmenim, 1 stundas laikā pirms procedūras var ievadīt tikai VEYVONDI devu. Ja FVIII:C līmenis neatbilst ieteiktajam mērķa līmenim, alfa vonikogs jāievada papildus rFVIII, lai palielinātu VWF:RCo un FVIII:C. Ieteicamos FVIII:C mērķa līmeņus, lūdzu, skatīt 2. tabulā.

2. tabula. Rekomendējamais maksimālais VWF:RCo un FVIII:C mērķa līmenis plazmā, kas jāsasniedz pirms ķirurģiskas procedūras, lai novērstu pārmērīgu asiņošanu ķirurģiskās procedūras laikā un pēc tās

Ķirurģiskās procedūras veids	VWF:RCo mērķa maksimālais līmenis plazmā	FVIII:C mērķa maksimālais līmenis plazmā ^a	rVWF devas aprēķināšana (jāievada 1 stundas laikā pirms ķirurģiskās procedūras) (nepieciešamās VWF:RCo SV)
Neliela	0,5–0,6 SV/ml	0,4–0,5 SV/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KM (kg)} / \text{IR}^c$
Liela	1 SV/ml	0,80–1 SV/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KM (kg)} / \text{IR}^c$

^a Lai sasniegtu ieteicamo FVIII:C mērķa līmeni plazmā, var būt nepieciešama papildu rFVIII ievadīšana. Ieteicamā deva jāaprēķina, ņemot vērā atjaunošanās pieaugumu (IR — *Incremental Recovery*).

^b Δ = mērķa maksimālais VWF:RCo plazmā – VWF:RCo plazmā sākuma stāvoklī

^c IR = atjaunošanās pieaugums atbilstoši pacientam noteiktajam. Ja IR nav pieejams, jāpieņem, ka IR ir 0,02 SV/ml uz SV/kg.

Ķirurģiskās procedūras laikā un pēc tās

Pēc ķirurģiskās procedūras uzsākšanas jāuzrauga VWF:RCo un FVIII:C līmenis plazmā un individuāli jāpielāgo intraoperatīvais un pēcoperācijas aizstājterapijas režīms atbilstoši FK rezultātiem, ķirurģiskās procedūras smagumam un ilgumam un iestādes aprūpes standartam. Kopumā VEYVONDI devas ievadīšanas biežumam pēcoperācijas aizstājterapijā jābūt diapazonā no divām reizēm dienā līdz vienai reizei 48 stundu laikā. Ārstēšanas ieteikumus turpmākām uzturošām devām skatīt 3. tabulā.

3. tabula. Rekomendējamais minimālais mērķa VWF:RCo un FVIII:C līmenis plazmā un minimālais ārstēšanas ilgums, lietojot uzturošās devas pārmērīgas asiņošanas profilaksei pēc ķirurģiskās procedūras

Ķirurģiskās procedūras veids	VWF:RCo mērķa minimālais līmenis plazmā		FVIII:C mērķa minimālais līmenis plazmā		Minimālais ārstēšanas ilgums	Devas ievadīšanas biežums
	Līdz 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Pēc 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Līdz 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras	Pēc 72 stundām pēc ķirurģiskās procedūras		
Neliela	≥ 0,30 SV/ml	-	> 0,40 SV/ml	-	48 stundas	Reizi 12–24 stundās/katru otro dienu
Liela	> 0,50 SV/ml	> 0,30 SV/ml	> 0,50 SV/ml	> 0,40 SV/ml	72 stundas	Reizi 12–24 stundās/katru otro dienu

Profilaktiska ārstēšana

Ilgstošas asiņošanas profilakses uzsākšanai pacientiem, kuri slimo ar VWD, jāapsver VEYVONDI devas 40–60 SV/kg, ko ievada divas reizes nedēļā. Atkarībā no pacienta stāvokļa un klīniskās atbildes reakcijas, tostarp asiņošanas starp zāļu lietošanas reizēm, var būt nepieciešamas lielākas devas (nepārsniedzot 80 SV/kg) un/vai biežāka devu ievadīšana (līdz trim reizēm nedēļā).

Zāļu nosaukums un sērijas numurs

Pēc katras VEYVONDI devas ievadīšanas stingri ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu datus par pacientam ievadīto zāļu sērijas numuru.